UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 5

Contribution à l'étude du rôle du streptocoque dans l'étiologie du rhumatisme articulaire aigu

Conséquences thérapeutiques et prophylactiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1948

PAR

Maurice CARRIÈRE

Moniteur de chimie biologique à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

MEMBRES DU JURY

MM. ANDRIEU, *Président.*

TAPIE, VALDIGUIÉ, LAPORTE — *Assesseurs.*

LASSERRE, *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE DU CENTRE

CAMILLI & FOURNIÉ

28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1948 N° 5

Contribution à l'étude du rôle du streptocoque dans l'étiologie du rhumatisme articulaire aigu

Conséquences thérapeutiques et prophylactiques

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement en Janvier 1948

PAR

Maurice CARRIÈRE

Moniteur de chimie biologique à la Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Toulouse
Diplômé d'Hydrologie
Diplômé de Médecine du travail et d'Hygiène industrielle
Diplômé de Sérologie et de Prophylaxie vénérienne
Diplômé de Microbiologie

MEMBRES DU JURY

MM. ANDRIEU, *Président.*
TAPIE, VALDIGUIÉ, LAPORTE, *Assesseurs.*
LASSERRE, *Suppléant.*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU CENTRE
CAMILLI & FOURNIÉ
28, ALLÉE JEAN-JAURÈS, 28

1948

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

	MM.
Doyen	CALVET
Assesseur	LEFFBVRE
Doyens honoraires	BARDIER GORSE

Professeurs honoraires

MM. DALOUS, ESCAT, RISPAL, LAFORGUE, ARGAUD, MOOG, MERIEL, CAUBET, MAURIN, RIBAUT, SERR.

PROFESSEURS

	MM.		MM.
Clinique de neurologie et psychiatrie	RISER	Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL (R.).
Clinique médicale	TAPIE ROQUES	Pharmacie	CAUJOLLE
Clinique obstétricale	GARIPUY	Pathologie interne	MOREL
Physiologie	SOULA	Bactériologie - Hygiène - Médecine sociale	ANDRIEU
Clinique chirurgicale et du cancer	DUCUING	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	N.
Physique biologique et médicale	BUGNARD	Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA	Matière médicale	VINCENT
Chimie et toxicologie	BRUSTIER	Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL	Anatomie pathologique	FABRE (J.).
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE	Clin. otho-rhino-laryngologique et chir. maxillo-faciale	CALVET
Anatomie	VALLOIS CLERMONT	Clinique ophtalmologique	CALMETTES
Histoire naturelle	DELAS	Chimie biologique	N.
		Médecine lég. et du travail	PLANQUES
		Histologie et embryologie	BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie	M. BAISSET	Obstétrique	GUILHEM.
Anatomie	M. COULOUMA		

AGRÉGÉS

	MM.		MM.
Anatomie	LAZORTHES	Chirurgie	RIEUNAU DIEULAFÉ DAMBRIN (P.)
Histologie	BIMES, ch de f.	Ophtalmologie	DEODATI
Médecine	GADRAT DARNAUD GERAUD DARDENNE LAPORTE (J.)	Chimie médicale	VALDIGUIE
		Physique médicale	MARQUES
		Pharmacie	COUTURIER
Chirurgie	VIRENQUE GRIMOUD	Chimie gén. pharm	BLANC
		Histoire naturelle	Mme DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLÉMENTAIRES

	MM.		MM.
Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	GARIPUY	Clinique de la tuberculose	MOREL (L.) DAMBRIN (P.)
Cours d'anat. physiol. et pathologique élémentaire aux élèves sages-femmes	GUILHEM	Parasitologie	LASSERRE
Chimie biologique	VALDIGUIE	Botanique et cryptogamie	Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie pathologique	VALDIGUIE	Chimie analytique	BLANC
Chimie minérale	BLANC	Hydrologie et géologie	ASTRE
Stomatologie	CADENAT	Médecine sociale et du trav.	BOUNHOURE
Physique pharmaceutique	AUVERGNAT	Anatomie médico-chirurgic.	THOMAS
Dermatol. et syphiligraphie	BAZEX	Pharmacodynamie	BOUNHOURE
Législation pharmaceutique	BOUISSET	Bactériologie et hygiène	LAPORTE
Microbiologie	BOUISSET	Urologie	LHEZ
		Ophtalmologie	DEODATI
		Neuro-chirurgie	LAZORTHES
		Oto-rhino-laryngologie	CLAUX

Secrétaire de la Faculté ..... DUCROS

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats

(Délibération du 12 mai 1891)

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A MON PÈRE

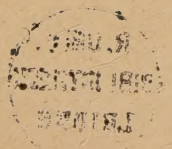
A MA MÈRE

A MON FRÈRE

A MA BELLE-SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRIEU

PROFESSEUR DE BACTÉRIOLOGIE, D'HYGIÈNE ET DE MÉDECINE SOCIALE

C'est à plusieurs titres, mon cher Maître, que je vous dois une profonde reconnaissance.

L'affabilité de votre accueil, vos conseils précieux, vos attentions répétées m'ont encouragé à persévérer dans la voie que je me suis tracée.

Vous m'avez enfin fort honoré en me proposant de reprendre cette étude qui fit l'objet de vos premiers travaux.

En vous l'offrant, je tiens, mon cher Maître, à vous assurer de mon entier dévouement.

A NOTRE JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR TAPIE

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

pour le grand honneur qu'il nous a fait en acceptant de faire partie de notre Jury de Thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ VALDIGUIÉ

dont nous avons grandement apprécié l'enseignement d'une haute portée théorique et pratique.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAPORTE

En témoignage de notre haute considération.

MONSIEUR LE DOCTEUR LASSERRE

CHARGÉ DE COURS A LA FACULTÉ

Avec l'assurance de notre estime respectueuse.

AU DOCTEUR J. MONNIER

INTERNE DES HOPITAUX
ASSISTANT D'HYGIÈNE A LA FACULTÉ

dont les vastes connaissances, le dynamisme et la courtoisie ont fait notre admiration. Nous ne saurions trop le remercier de l'aide importante et franchement amicale qu'il nous a apportée au cours de ce travail.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX

A NOS CHEFS DE LABORATOIRE :

MONSIEUR LE DOCTEUR AVERSENQ
MADAME LE DOCTEUR ENJALBERT
MONSIEUR LE DOCTEUR LEVRAT

Nous leur gardons une sincère reconnaissance pour tout l'intérêt qu'ils ont porté à notre éducation de biologiste, pour leur bienveillance et la sympathie qu'ils nous ont témoignée en toutes circonstances.

A MES AMIS ET CAMARADES
DES LABORATOIRES DE BACTÉRIOLOGIE
ET DE CHIMIE BIOLOGIQUE

INTRODUCTION

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer dans le service de notre Maître M. le Professeur ANDRIEU un cas de rhumatisme articulaire aigu qui, paraissant salicylo-résistant, a été considérablement amélioré par la Penicillothérapie. Il nous a paru intéressant, à cette occasion, de confronter cette constatation avec les résultats de la Pénicillothérapie dans la Maladie de Bouillaud. Nous nous sommes trouvés ainsi amenés à reconsidérer l'origine microbienne et tout particulièrement streptococcique de cette affection. Malheureusement, les difficultés matérielles inhérentes aux circonstances actuelles ne nous ont pas permis de nous procurer les produits nécessaires pour mener à bien un travail bactériologique et sérologique. Nous avons dû nous contenter de rapporter, en une revue générale, les progrès récents réalisés dans le domaine de l'Etiologie Streptococcique du Rhumatisme Articulaire Aigu et de confronter l'observation clinique originale de M. le Professeur ANDRIEU avec celles récemment rapportées par d'autres auteurs.

LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU

L'objet de ce travail étant d'étudier le rôle du streptocoque dans l'étiologie du rhumatisme articulaire aigu, il nous paraît utile de préciser, au préalable, ce que nous entendons sous ce terme. Nous nous efforcerons de le faire grâce à un très rapide rappel historique des connaissances, aujourd'hui classiques, relatives à cette affection.

Le rhumatisme articulaire aigu existait vraisemblablement déjà dans l'antiquité, mais les auteurs désignaient alors indifféremment sous le nom d'« arthritis » un certain nombre de manifestations morbides frappant les articulations et parmi lesquelles nous reconnaîtrions aujourd'hui la goutte, les rhumatismes chroniques, le rhumatisme articulaire aigu. A vrai dire, on pouvait déjà, chez certains auteurs (Hippocrate, Aretée, Coelius, Aurélianus), entrevoir les premiers indices d'une distinction entre la goutte et les rhumatismes. Il faut cependant attendre le XVII[e] siècle pour que Baillou élimine définitivement la podagre de ce cadre encore vague des rhumatismes (de *Rhumatismo*, 1635).

Sydenham, Boerhaave, Cullen (1790), Haygarth (1806) vont s'attacher à décrire avec une étonnante précision le tableau clinique d'un rhumatisme bien particulier, polyarticulaire, mobile et fébrile.

D'autres auteurs comme Pinel, Richet, Chomel (*Essai sur le Rhumatisme*, 1813), cherchent à localiser le processus anatomique dans le tissu fibreux ou musculaire et non dans la synoviale articulaire. La première étude anatomo-clinique d'ensemble de cette affection est réalisée par Bouillaud. Dans son traité célèbre paru en 1836 et intitulé *Nouvelles recherches sur le rhumatisme articulaire en général et spécialement sur la loi de coïncidence de la péricardite et de l'endocardite avec cette maladie*, il en donne une description clinique magistrale, situant, à côté des phénomènes articulaires, les manifestations cardiaques importantes par leur

fréquence et leur gravité. Au point de vue anatomo-pathologique, il décrit la lésion rhumatismale comme une inflammation de la synoviale articulaire, l'atteinte, par le même processus inflammatoire, du tissu fibreux du cœur, expliquant, pour cet auteur, l'endocardite et la péricardite rhumatismales.

Le rhumatisme articulaire aigu se présente donc déjà, pour Bouillaud, avec des traits anatomiques et surtout cliniques bien particuliers; pourtant sa place nosologique reste à préciser. Cet auteur confond encore le rhumatisme articulaire aigu avec ce que nous appelons aujourd'hui les pseudo-rhumatismes infectieux; ainsi, par exemple, il est persuadé que, dans certains cas, l'arthrite rhumatismale vraie peut évoluer vers la suppuration.

En 1866, une dicussion célèbre à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris va permettre à Lasègue, Bouchard, de Lapersonne, de donner au rhumatisme articulaire aigu une place bien définie dans le cadre des arthrites infectieuses. L'individualité nosologique de la maladie se précise, et ceci sur le plan de la seule clinique; en effet, on connaît mal les lésions anatomiques, on ignore tout de son étiologie, se bornant à soupçonner une origine microbienne, et sa thérapeutique est encore réduite à la seule saignée...

Stricker, en 1876, démontre l'action spécifique, dans le rhumatisme articulaire aigu, de l'acide salicylique, et Germain Sée, l'année suivante, propose le salicylate de soude qui va révolutionner la thérapeutique de la maladie et en transformer radicalement l'évolution.

On considère bientôt ce médicament comme la pierre de touche de l'affection.

Aschoff, en 1904, décrit le nodule submiliaire qui porte son nom dans le tissu sous-endocardique des rhumatisants et il en fait une lésion spécifique de la maladie. Plus tard, Swift retrouvera des images histologiques comparables dans les nodosités cutanées.

Les travaux modernes vont tendre à élucider la nature étio-pathogénique de cette affection et par conséquent à en préciser le cadre nosologique.

Pour les anciens auteurs, les localisations articulaires représentaient l'élément typique, indispensable; les manifestations cardiaques étaient des complications secondaires, fré-

quentes mais inconstantes. Les travaux modernes des grands cliniciens français Grenet, Laubry et Routier, Ribierre et Pichon, Bezançon et Weil vont tendre à faire passer au premier plan les manifestations cardiaques, les atteintes articulaires au second. L'arthrite infectieuse aiguë, à complications cardiaques, fait place à la cardiopathie chronique à poussées successives pouvant s'accompagner de manifestations articulaires. La notion de la nature microbienne de la maladie est renforcée, mais on ignore toujours l'agent causal, on ne sait s'il est spécifique. Le caractère pathognomonique du nodule d'Aschoff est également contesté.

Devant cette absence de critères bactériologiques ou histologiques les hypothèses pathogéniques se multplient, les concepions nosologiques s'opposent. Certains auteurs anglo-saxons considèrent que le rhumatisme articulaire aigu peut laisser des séquelles articulaires et, par conséquent, être responsable de certains rhumatismes chroniques. De plus, ils identifient sans discussion le rhumatisme post-scarlatin et le rhumatisme articulaire aigu.

C'est pourquoi nous jugeons nécessaire de préciser qu'au cours de cette étude, nous conservons au terme de rhumatisme articulaire aigu tout son sens classique en France.

C'est une affection chronique, à poussées successives, d'allure infectieuse et caractérisée cliniquement par deux ordres de manifestations :

1° Des manifestations articulaires consistant en une atteinte fluxionnaire des séreuses articulaires : c'est une arthrite mobile, fugace, transitoire, touchant simultanément et successivement plusieurs articulations mais ne suppurant jamais, ne passant pas à la chronicité.

Cette arthrite fluxionnaire est le caractère le plus « représentatif » (Bezançon) de la maladie mais non le plus constant, ni le plus important;

2° Des manifestations viscérales, au premier rang desquelles il faut placer une atteinte durable des tuniques cardiaques, l'endocardite étant la plus souvent extériorisée, la myocardite étant plus fréquente, peut être même constante. Elle n'a pas de critère anatomo-pathologique de certitude : le nodule d'Aschoff n'est pas absolument caractéristique, pas plus que l'atteinte profonde des tissus conjonc-

tifs ou séreux. Elle n'a pas non plus de critère bactériologique et, cependant, tout dans son allure générale, ses signes infectieux, la font considérer comme une maladie spécifique.

Elle possède néanmoins un test thérapeutique de valeur: le salicylate de soude, d'une remarquable efficacité sur les poussées articulaires, véritable traitement d'épreuve de la polyarthrite; cependant, les résultats paraissent moins brillants sur certaines manifestations cardiaques.

Donc, avant tout, malgré ces réserves et l'absence de définition biologique, suivant la conception classique, la maladie rhumatismale est nettement individualisée. Les seuls faits cliniques lui donnent une autonomie incontestable : c'est la Maladie de Bouillaud des auteurs français.

Pour ces auteurs, elle occupe donc une place nosologique nette à côté des autres manifestations rhumatismales.

— Tout d'abord, à côté de ce qu'on appelle les pseudo-rhumatismes infectieux : épisode surajouté, survenant à titre de complication au cours d'une maladie générale (blennoragie, septicémie, scarlatine, dysenterie bacillaire) avec des caractères cliniques bien particuliers et, en général, peu salicylo-sensibles.

— Le rhumatisme chronique progressif généralisé doit en être distingué très nettement aussi avec son évolution plus longue, l'importance des séquelles articulaires, l'absence des déterminations cardiaques, l'inefficacité du salicylate. Cependant, certaines poussées plus aiguës de la polyarthrite chronique évolutive à type de polyarthrite fluxionnaire sont plus difficiles à différencier, au moins au début et, pour certains auteurs anglo-saxons, ne constitueraient, avec le rhumatisme articulaire aigu qu'une seule et même maladie.

— Le rhumatisme tuberculeux, enfin, magistralement décrit par Poncet, doit aussi être éliminé de ce cadre. Ceci est, en général, facile grâce au climat particulier dans lequel il évolue, au contexte biologique de bacillose, à certains de ses caractères cliniques. Cependant, remarquons qu'il existe une forme polyarticulaire de rhumatisme tuberculeux débutant brutalement chez des jeunes, avec de la température, et qui simule, à s'y méprendre, le rhuma-

tisme articulaire aigu, si bien que pour certains auteurs de l'Ecole lyonnaise, la maladie de Bouillaud pourrait, elle-même, être, dans certains cas, de nature tuberculeuse.

Telle est la conception classique, en France, de l'entité clinique que constitue la maladie de Bouillaud.

Il faut cependant souligner quelques faits troublants :

1° Tout d'abord, la possibilité, à la suite de scarlatine, de complications articulaires à type de polyarthrite: mobile, fluxionnaire, salicylo-sensible, pouvant même, parfois, s'accompagner de manifestations endocarditiques.

Or, on sait aujourd'hui, le rôle certain que joue le streptocoque dans la scarlatine :

— L'angine du début est une angine streptococcique.

— Les sujets réceptifs présentent une réaction particulière à l'injection intra-dermique de toxine streptococcique (réaction de Dick).

— Les complications fréquentes et graves de la scarlatine peuvent être souvent mises sur le compte du streptocoque.

Même si ce germe n'est pas le vrai responsable de toutes les manifestations morbides, il paraît jouer directement ou indirectement un rôle certain dans le déterminisme des phénomènes morbides.

2° Une deuxième série de faits troublants est constituée par ces tableaux cliniques souvent difficiles à interpréter, réalisés par de vieux rhumatisants, fébriles, présentant des signes d'altération valvulaire, parfois même une hémoculture positive pour un streptocoque viridans ou hémolytique. On est tenté de porter sur ce critère biologique le diagnostic d'endocardite maligne à marche lente d'Osler et le pronostic redoutable qui en découle, ceci malgré l'absence des manifestations périphériques emboliques, si fréquentes dans cette affection; et pourtant le malade va présenter une amélioration par le seul traitement salicylé comme s'il s'agissait plutôt d'un rhumatisme cardiaque évolutif.

Ces deux ordres de faits tendent à reposer le problème du rôle possible joué par le streptocoque dans l'étiologie de la maladie de Bouillaud. Cette question a été fréquemment abordée autrefois : en France, on a répondu, en général, par

a négative; en Angleterre et aux Etats-Unis, par contre, la question a été envisagée avec beaucoup plus de détails.

Il nous a semblé que le moment était venu de reconsidérer ce problème; en effet, nous possédons aujourd'hui une arme thérapeutique brillante contre les streptocoques avec la médication antiinfectieuse : sulfamides et antibiotiques (pénicilline en particulier). Grâce à elle, on peut mieux lutter aujourd'hui contre les complications de la scarlatine, voire même contre les formes malignes, et on a pu réformer le vieil axiome clinique d'après lequel, porter un diagnostic d'endocardite maligne à marche lente d'Osler, c'était signer un arrêt de mort.

C'est essentiellement là la raison pour laquelle nous nous sommes appliqués à cette étude d'ensemble concernant l'étiologie streptococcique du rhumatisme articulaire aigu; nous avons fait les plus larges emprunts aux publications anglo-saxonnes de ces dernières années.

Tout en essayant de préciser l'étiologie mystérieuse de cette maladie, nous avons pensé qu'il nous serait peut-être possible d'en tirer des déductions pratiques touchant à la prophylaxie et à la thérapeutique de cette affection.

Nous nous proposons donc, dans une *première partie*, d'aborder l'étude de l'*étiologie* du rhumatisme articulaire aigu. Nous énumérerons rapidement les différentes conceptions proposées par les auteurs. Seule la théorie streptococcique nous retiendra longuement; nous nous attacherons à en critiquer les différents arguments dans le but d'en tirer une conception pathogénique acceptable.

Dans une *deuxième partie thérapeutique*, nous ne ferons que citer les médications classiques pour insister sur les médications antistreptococciques; nous en critiquerons la portée et l'efficacité.

Enfin, dans une *troisième partie*, nous verrons s'il est possible de dégager de ces données étiologiques les bases d'une *prophylaxie* précise du rhumatisme articulaire aigu.

PREMIÈRE PARTIE

ÉTIOLOGIE

L'origine bactérienne du rhumatisme articulaire aigu n'a cessé d'intriguer les chercheurs; certains ont affirmé la spécificité de l'affection; d'autres l'ont considérée, au contraire, comme banale.

LES THÉORIES ANCIENNES

En 1875, Klebs, le premier, crut découvrir à l'autopsie de malades morts d'endocardite rhumatismale des « monadines » décrites, à leur tour, par Pétrone et Heuter, mais qu'on n'a jamais pu retrouver. Babes, dans les cartilages articulaires du genou, Wilson (1886) dans l'exudat péricardique d'un rhumatisant, montrèrent, ainsi que Leyden, la présence de « microcoques » Mantle (1887) vit dans le sang et dans les articulations, des « microbes arrondis et des bacilles courts et trapus » et Fiedler isola un « plasmodium ».

En 1891, Achalme isole du sang et du liquide péricardique d'un sujet mort de rhumatisme cérébral, un bacille mobile, anaérobie prenant le Gram. Bien que la presque unanimité des auteurs identifie le bacille d'Achalme avec le bacille perfringens, Thiroloix et Rosenthal signalent,

du point de vue cultural et biologique, des différences qui les poussent à considérer comme spécifique le bacille d'Achalme ou anhémo-bacille du rhumatisme articulaire aigu. De plus Thiroloix et Saignet prétendent avoir reproduit une maladie d'allure rhumatismale par inoculation au porcelet. Triboulet et Coyon, en 1897, Wassermann, en 1899, découvrent dans le sang et le liquide des rhumatisants un diplocoque doué d'un certain polymorphisme. D'autres auteurs, Josué et Salomon, rattachent leur diplocoque à l'entérocoque de Thiercelin et ne voient dans le bacille d'Achalme que la forme anaérobie du diplocoque de Triboulet et Coyon.

Poyton et Paine (1900-1913) isolent du sang un diplocoque que Small, par la suite, affirme avoir retrouvé. Injecté à l'animal, il provoque l'apparition d'une artrhite et d'une cardite; aussi, malgré les critiques, Henry, J.-H. Wallace et Coombs, Poyton et Paine croient en la spécificité de la forme diplococcique; pour Debertrand, d'ailleurs, Triboulet et Silbert « le bacille d'Achalme est spécifique du rhumatisme et doué d'une terrible virulence; la forme diplococcique, forme dernière, répond à une atténuation de cette virulence mais semble avoir gagné en ténacité ce qu'il a perdu en virulence. »

Cependant Carrieu (6) dans douze cas de rhumatisme articulaire aigu, n'ayant trouvé, par la recherche directe, la culture ou l'inoculation, aucun microbe aérobie ni anaérobie, soit dans le sang, soit dans l'épanchement, réfute cette théorie d'une façon catégorique, affirmant que « ce bacille d'Achalme n'a aucune valeur spécifique pour le rhumatisme et qu'il y a identité au point de vue morphologique, cultural et expérimental, entre l'anhémobacille du rhumatisme articulaire aigu et le bacille perfringens. »

Pour ce même auteur, l'agent spécifique serait de fins corpuscules visibles seulement à l'ultra-microscope et susceptibles de traverser la bougie Berkefeld; ces corpuscules correspondent à des inclusions enfermées dans des cellules du liquide articulaire et présentent les caractères des inclusions décrites dans les maladies à virus filtrants.

Les travaux se multiplient; Danielopolu (1914) découvre un bacille dans le liquide articulaire d'un rhumatisant; pour Reiter (1916), l'agent spécifique serait le « spirochétis arthritica »; pour Chantemesse, Matruchot et Grimbert,

le « mycobacillus synovialis »; l'inoculant au lapin et au cobaye, ces auteurs auraient déterminé des arthrites et de de l'endocardite. Bertrand (1926), à Anvers, isole du sang un étrange bacille Gram positif dont il aurait obtenu des mutations en streptocoques, etc.

Aucune de ces découvertes n'a été confirmée et nombre d'auteurs, avec Andrews, Thjotta et Gundersen se gardent bien de rapporter à l'agent spécifique du rhumatisme articulaire aigu les germes anormaux qu'ils avaient pu rencontrer chez les rhumatisants.

A côté de ces microbes spéciaux, des agents pathogènes connus comme responsables d'autres infections ont été, par maints auteurs, mis en cause dans le rhumatisme articulaire aigu. Ce sont, pour la plupart, des cocci comme :

— *Le staphylocoque*, trouvé dans le sang, le liquide articulaire, les végétations cardiaques par Sahli, Birsch-Hirschfeld, Guttmann, Bonardi, Tizzoni, Triboulet.

— *Le streptocoque*, déjà isolé par Lion; mais son germe ne donnait en culture qu'une seule génération; par Krause et surtout Singer (1898) depuis lequel existe une théorie streptococcique du rhumatisme articulaire aigu.

Le streptocoque viridans est mis en cause; Clawson le retrouve dans toutes ses hémocultures; Schurer sur les amygdales des rhumatisants. La plupart de ces auteurs, cependant, considéraient le rhumatisme articulaire aigu non comme une infection spécifique, mais comme une pyohémie atténuée due à un microbe banal et survenant à la suite d'une otite, d'une angine.

Cette thèse ne suffisant pas à expliquer l'allure clinique de la maladie rhumatismale, d'autres auteurs accusent un « streptococcus rhumaticus » hautement spécialisé d'en être l'agent infectieux.

Ce serait, pour Small, le « streptococcus cardio-arthritidis », différent du streptocoque hémolytique, et que Birkhang rapprocherait du streptococcus viridans, agent de l'endocardite à forme lente d'Osler. Inoculé au lapin par voie intra-veineuse, il déterminerait des manifestations articulaires et des endocardites. En outre, Birkhang aurait obtenu une toxine dont l'injection engendrerait de l'hyperthermie et de la douleur. Debré rapporte qu'au cours d'une maladie de Bouillaud particulièrement grave, il a découvert

le streptococcus viridans dans un ganglion; dans un autre cas présentant en outre un érythème annulaire, il a retrouvé ce même germe. Luchentritt, de son côté, dans trois cas différents, a réussi à isoler ce même streptococcus viridans de la sérosité provenant des nodosités de Meynet.

Notons aussi que l'Ecole viennoise a émis une opinion fameuse qui, s'appuyant sur les recherches de Löwenstein, de Ritter et de Kahlmeister, établissait des relations étiologiques étroites entre le bacille tuberculeux et la maladie de Bouillaud. Ces derniers, cultivant le sang de rhumatisants sur milieu de Löwenstein, pensaient avoir isolé le bacille de Koch, ce qui les avait conduits à rapprocher la forme du rhumatisme tuberculeux de Poncet de la maladie de Bouillaud.

Ce problème, à l'origine de nombreuses polémiques, vient d'être à nouveau étudié par P. Delore (13) mais transposé cette fois sur le plan clinique : « La nature tuberculeuse du rhumatisme articulaire aigu est beaucoup plus fréquente qu'on ne l'a dit; aucun élément clinique ou thérapeutique ne permet de différencier d'une façon certaine le rhumatisme articulaire aigu tuberculeux de ce qu'on appelle la maladie de Bouillaud. On se repose trop souvent sur le diagnostic facile de rhumatisme sans aller plus loin. A propos de tout cas de rhumatisme articulaire aigu, il importe de mener une enquête approfondie dans le sens de la tuberculose. »

Il n'en demeure pas moins vrai qu'à l'affirmation des auteurs viennois s'opposent les résultats négatifs apportés par Léon Bernard et ses élèves. Il semble aujourd'hui que seul le rhumatisme tuberculeux soit en rapport avec le bacille de Koch, rhumatisme dont on ne peut nier la relative fréquence; « la démonstration est faite, à l'heure actuelle, que le sang des rhumatisants ne renferme pas des bacilles de Koch, qu'une grossière erreur de technique explique seule les prétendus résultats obtenus. » (F. Bezançon et P. Gastinel.)

Et avec M.-P. Weil, Bezançon fait remarquer que dans la très grande majorité des cas, on ne constate aucun microbe, ni dans les sérosités articulaires, ni dans le sang et, dans les formes mortelles, aucun germe dans les lésions cardiaques. A l'appui de leur assertion, ils citent entre autres les examens bactériologiques de Carrieu, de Meyer, de Kuhno, de

Rolly qui, très nombreux, se révèlent négatifs, à quelques exceptions près considérées comme dues à des impuretés.

Les animaux inoculés avec du sang ou des liquides articulaires de sujets rhumatisants ne réagissent nullement (Carrieu, Miller) ou bien présentent des septicémies streptococciques ou staphylococciques (Poyton et Paine, Rosenow, Clawson, etc.).

M. Andrieu étudiant neuf cas de rhumatisme articulaire aigu franc ne décèle pas le moindre germe dans le sang ou le liquide articulaire de ces malades.

L'agent étiologique du rhumatisme reste donc inconnu. Peut-être, comme l'avait déjà émis Carrieu, la maladie est-elle due à un germe entrant dans le groupe des virus filtrants; mais nulle autre découverte n'est venue corroborer cette affirmation et il est bon de rappeler qu'à priori, la nature des lésions n'est pas en cette faveur, la plupart des virus filtrables connus étant d'affinité cytotrope, dermotrope ou neurotrope et non mésenchymateuse comme c'est le cas pour l'agent inconnu de la maladie de Bouillaud.

Si l'origine microbienne du R.A.A. a été soupçonnée depuis longtemps par les auteurs classiques, la nature du germe en cause n'a encore jamais été élucidée. Parmi les nombreuses théories proposées, certaines (ultra-virus, bacille tuberculeux, streptocoque) bien que non admises par la majorité des auteurs, ne peuvent être, à l'heure actuelle, délibérément écartées.

— Nous laisserons volontairement de côté la théorie faisant intervenir un *ultra-virus;* il est possible que les progrès de nos moyens d'investigations avec les cultures de tissus et le microscope électronique permettent prochainement de reconsidérer la question sous un jour nouveau.

— Nous éluderons la théorie *tuberculeuse*, éliminant, avec les classiques, le rhumatisme tuberculeux — même dans ses aspects de polyarthrite fluxionnaire — du cadre de la maladie de Bouillaud.

— Nous nous attacherons à la seule théorie *streptococcique*.

Avant d'en entreprendre l'étude proprement dite, il nous paraît indispensable de mentionner les progrès réalisés depuis quelques années par les auteurs anglo-saxons quant à la bactériologie même du streptocoque.

LES STREPTOCOQUES

Découvert par Coze et Feltz en 1869, décrit par Pasteur et Doléris en 1880, le streptocoque est à l'origine de tant d'affections qu'il a bien mérité l'appellation de « microbe à tout faire » que lui a donnée Peter.

Les caractères morphologiques, biologiques et culturaux de ce germe dont tous les traités de bactériologie fournissent d'amples descriptions, ne seront pas rappelés ici.

Le streptocoque, si souvent rencontré dans les infections humaines, vit aussi en saprophyte : sur la peau, dans les fosses nasales; c'est un hôte permanent de la cavité bucco-pharyngée. Widal et Bezançon y ont montré sa présence constante. Il n'est pas répandu seulement à la surface de l'amygdale mais pénètre dans sa profondeur (Widal, Bezançon, Lemoine) et a été considéré comme l'agent le plus ordinaire des angines rouges et des angines pultacées, des angines pseudo-membraneuses non diphtériques. Ceci fera l'objet d'une étude plus détaillée quand nous envisagerons le rôle de l'angine streptococcique dans la maladie de Bouillaud.

En raison de l'importance et de la variété de son rôle pathogène, le streptocoque est considéré par nombre d'auteurs, opposés la théorie uniciste de Marmorek (1902) comme formant non une espèce, mais une famille composée d'espèces différentes les unes des autres. On conçoit qu'il ait été difficile de réaliser une classification correcte de ce germe dont l'étude révèle maints caractères discordants. Nous nous contenterons de citer, en les commentant brièvement, les principales classifications qui se sont succédées jusqu'à nos jours, désireux de détailler davantage les bases de celle plus récemment proposée par les auteurs anglo-saxons.

CLASSIFICATIONS CLASSIQUES

On a tenté tout d'abord d'édifier des espèces différentes suivant les variations morphologiques (Lingelsheim), l'aspect des cultures en bouillon (Behring), sur pomme de

terre (Marot), en lait (Klein), la virulence expérimentale (Lingesheim).

« Mais des recherches de contrôle, en particulier celles de Widal et de Bezançon, de H. Vincent, ont montré que ces diverses propriétés sont contingentes et peuvent varier pour un même échantillon au gré de l'expérimentateur. Il est de même établi que leur provenance ne suffit pas à individualiser les streptocoques. On ne relève pas de différence entre ceux des phlegmons, de l'érysipèle et des septicémies. » (Dopter et Sacquepee.)

D'autres moyens de classification s'imposent donc : les auteurs américains utilisent l'action sur les sucres (Gordon, Holwan, Andrewes, Horder). N'importe quelle souche de streptocoque fait fermenter le glucose, mais l'action sur les autres sucres varie suivant les échantillons : telle est la base de la classification.

Cependant, fort critiquée en son temps et jugée d'une précision insuffisante, elle est remplacée par celle de Schottmüller (1903) qui ne tient compte que de la présence ou de l'absence des propriétés hémolytiques; d'après leur action sur les milieux au sang, il y a lieu de distinguer :

Des streptocoques hémolytiques : ensemencés à la surface de la gélose au sang, ceux-ci donnent des colonies globuleuses situées au centre d'une zone où la gélose est à la fois transparente et décolorée par suite de la dissolution de l'hémoglobine des hématies. Ces streptocoques hémolytiques peuvent répondre aux types longus, brevis, conglomeratus, tenuis.

Des streptocoques viridans : l'hémoglobine n'est pas dissoute, mais transformée en méthémoglobine, avec apparition d'une teinte verdâtre, du milieu au niveau de la colonie. Ce germe est de végétabilité lente, de vitalité et de virulence faibles.

Des streptocoques anhémolytiques n'attaquant pas les globules rouges et ne modifiant pas les milieux au sang.

Brown (1919) désigne respectivement chacun de ces trois groupes par les lettres β, α, γ.

La combinaison de plusieurs caractères a été proposée par d'autres auteurs : Blake, associant l'action sur les globules rouges et l'action sur les sucres : mannite, lactose;

Warren-Crowe, dont la classification a l'avantage de ne préjuger en rien de l'origine des streptocoques étudiés.

Toutes ces classifications sont cependant critiquées et Bergey (*Man. of determ. Bact.*, 1934) avec les bactériologistes américains, divise les streptocoques en trois groupes d'après :

1° Leur action sur les globules rouges;

2° Leur action sur les sucres;

3° Leur origine ou leur pouvoir pathogène.

Ils distinguent ainsi :

— Un premier grand groupe : *Parasites des animaux*, comprenant les trois types β hémolytique, α hémolytique (viridans), γ anhémolytique, différenciés à leur tour comme ci-dessus.

— Un deuxième grand groupe : *Saphrophytes des produits laitiers.*

— Enfin, le troisième : *dont les éléments ont été trouvés chez les abeilles.*

Cette différenciation, proposée par Bergey, n'a pas manqué d'être, à son tour, battue en brèche par Hauduroy et ses collaborateurs : « La division en streptocoques hémolytique, viridans et non hémolytique est logique car elle correspond à un caractère fondamental et stable. Les divisions basées sur la fermentation ou la non-fermentation des glucides peuvent, à la rigueur, être acceptées bien que la stabilité de ces caractères ne soit pas démontrée d'une façon absolue; mais il est impossible d'accepter les divisions basées sur le seul pouvoir pathogène, et il n'existe pour nous aucune différence entre st. pyogènes, st. puerperalis, st. erysipelatus » et Hauduroy, sous la dénomination de streptoccus pyogènes groupe la plupart des streptocoques, décrivant à part les rares germes possédant des caractères biologiques tout à fait particuliers.

En fait, hormis la restriction émise quant à l'utilisation du pouvoir pathogène, Hauduroy accepte le principe de cette classification. Or, sa base même est-elle si solidement établie?

Schnietzer et Munter n'ont-ils pas montré que le streptocoque hémolytique pouvait se transformer en strep-

tocoque viridans. Inoculant des streptocoques hémolytiques dans le péritoine de la souris, ils retrouvent des streptococci viridans, ces derniers pouvant redevenir ultérieurement hémolytiques

D'autre part, on se heurte, lors de l'isolement et de l'identification de ces germes, à certaines difficultés d'interprétation.

Tandis que dans la grande majorité des cas d'infection humaine un streptocoque qui produit une zone de β hémolyse sur plaque de gélose au sang, peut être regardé comme un streptocoque pyogène, on a pu constater que certaines souches, bien que possédant une hémolysine soluble, donnent seulement une très faible hémolyse à la surface d'un milieu solide. De telles souches qui produisent une décoloration verdâtre de la gélose au sang et peuvent entraîner une confusion avec le streptocoque viridans, ont été montrées par Todd (1928) et Fry (1933) comme étant des variantes du streptocoque β hémolytique.

Pour qu'une zone d'hémolyse franche soit obtenue, il est nécessaire, alors, de faire croître ces germes en anaérobiose ou dans la profondeur de la gélose au sang sur plaque. De cette façon, dans les examens courants, il est difficile de les confondre avec le streptocoque viridans si l'on prend la précaution d'enfoncer l'anse de platine sous la surface d'une partie du milieu où la présence de colonies profondes indiquera la vraie nature du germe.

En outre, certains streptocoques qui sont β hémolytiques sur gélose au sang apparaissent incapables de produire une hémolysine soluble, et de telles souches sont communément regardées comme d'un pouvoir pathogène douteux, du moins en ce qui concerne l'homme.

CLASSIFICATIONS MODERNES

Toutes ces tentatives de classification des streptocoques, qu'elles soient basées sur des caractères culturaux, contingents ou sur le pouvoir hémolytique parfois difficile à apprécier, ne permettent aucune correspondance entre les variétés bactériennes ainsi individualisées et leur pouvoir pathogène en clinique humaine.

Les progrès réalisés en bactériologie générale par l'étude

de la structure antigénique des bactéries et l'application de ces données à des réactions d'agglutination ou de précipitation devaient, dans le domaine des streptocoques (Lancefield) comme dans celui des salmonellas (Kauffmann) permettre une tentative de classification sérologique.

Précisons, au préalable, un point de terminologie : le genre streptococcus va être subdivisé en un certain nombre de *groupes :* classification primaire; au sein de chaque groupe on différenciera des *types :* classification secondaire.

C'est Rebecca C. Lancefield (33) qui, pour la première fois en 1932, a proposé une classification d'ensemble des streptocoques en groupes sérologiques. Cette idée avait, d'ailleurs, auparavant, inspiré en France, à Durand et Sedallian une tentative de classification basée sur les résultats de réactions d'agglutination, mais cette technique était délicate en raison des difficultés rencontrées dans l'obtention de suspensions microbiennes homogènes et dans l'interprétation des résultats de ces réactions. En effet :

1° Il se produit fréquemment chez les streptocoques une agglutination spontanée gênante;

2° On peut constater de même une agglutination croisée, non spécifique et donc d'interprétation difficile;

3° Enfin, il existe des types spécifiques différents si nombreux que l'identification des souches est impraticable.

En plus de ces difficultés, la réaction d'agglutination s'est montrée difficile à utiliser pour la classification en groupes parce qu'elle ne révèle pas les groupements spécifiques qui, par contre, sont nettement mis en évidence par la réaction de précipitation.

R. Lancefield déclare que ce manque de parallélisme entre les tests d'agglutination et de précipitation peut, au moins en partie, être attribué à la distribution à l'intérieur des germes de constituants variés :

Une concentration insuffisante de l'antigène spécifique de groupe à la surface d'un corps bactérien peut empêcher l'union de l'antigène avec son anticorps et il en résulte que l'agglutination de groupe ne se produit pas.

Par contre, quand les constituants du germe sont extraits et mis en solution, la réaction entre la substance spécifique

de groupe et son anticorps n'est pas masquée plus longtemps.

Ces obstacles pouvant être surmontés largement en employant la réaction de précipitation, Lancefield tourne la difficulté en la prenant pour base de sa classification, sans tenir compte de la réaction d'agglutination.

Les groupes sérologiques de Lancefield

Ce test est donc basé essentiellement sur la présence, chez les streptocoques, de substances *caractéristiques de grands groupes bien que non spécifiques de types* à l'intérieur de ces groupes.

Depuis quelque temps, on sait que seuls les streptocoques hémolytiques d'origine humaine contiennent *un hydrate de carbone : « Substance C »* non spécifique de type, qu'on n'a jamais isolée de streptocoques d'origine animale.

Poussant plus loin l'analyse chimique de la structure antigénique des streptocoques hémolytiques, on a réussi à isoler : *une protéine spécifique de type* M qui différencie les types, en accord avec les résultats donnés par les tests d'agglutination et de protection de la souris; un nucléoprotéide non spécifique P à l'origine de réactions croisées; deux protéines non spécifiques, Y et D.

De ces constituants microbiens isolés chez les streptocoques hémolytiques d'origine humaine, l'hydrate de carbone représente l'élément princeps sur lequel repose la classification. Etant donné le peu d'intérêt porté jusqu'à présent en France à cette classification, nous croyons utile de décrire succinctement sa méthode qui figure, très détaillée, dans les publications originales de Lancefield (33), Swift (58, 59, 61), Swift, Wilson et Lancefield (63); enfin dans la revue générale récente de Stephen (55).

Méthode

Principe. — Pour obtenir une précipitation spécifique du groupe, les divers sérums spécifiques sont mis en présence de cette substance C que l'on extrait de la cellule bactérienne par rupture de cette dernière.

Préparation de l'extrait bactérien antigénique. — Deux techniques sont utilisées :

— Celle de Lancefield. — Par hydrolyse acide à une température de 100 degrés du culot de centrifugation obtenu à partir d'une culture d'une nuit du germe en bouillon glucosé. Cette méthode présente l'inconvénient de laisser un important résidu de bactéries non désunies et demande 10 à 50 centimètres cubes de culture en bouillon.

— Celle de Füller (1938). — Plus pratique, procure la même quantité d'extrait à partir de 5 centimètres cubes seulement d'une culture de dix-huit heures en bouillon glucosé dont le culot bactérien est totalement dissous par la formamide à une température de 150 degrés.

Préparation des sérums spécifiques. — Faciles à se procurer dans le commerce, en Angleterre et aux U.S.A.; les sérums spécifiques sont obtenus par injections intraveineuses quotidiennes, à des lapins — pendant une semaine suivie d'une égale période de repos; ainsi à quatre reprises — du culot bactérien d'un bouillon de culture de dix-huit heures, mis en suspension dans du sérum physiologique et stérilisé par addition de formol et séjour de quarante-huit heures à la glacière. Une fois testés, les sérums ayant un type convenable sont conservés à la glacière sans antiseptique.

N.B. — Pour obtenir des sérums spécifiques des souches du groupe A. on recourt aussi, très souvent, à l'injection de doses croissantes de germes tués par la chaleur, suivie d'un injection de culture vivante.

Technique de la réaction. — Pour exécuter le test de précipitation, on utilise des tubes capillaires de 7 centimètres de long et 2 millimètres de diamètre. Une colonne de sérum du groupe A, de 1 cm. 5 de long, est aspirée dans le tube capillaire et amenée plus haut que la moitié du tube; l'extrémité la plus basse est scellée à la chaleur.

Un volume approximativement égal d'extrait antigénique est déposé sur le sérum au moyen d'une fine pipette capillaire et le tube est placé debout dans la rainure d'un bloc de bois remplie de mastic.

Lecture des résultats. — La lecture de la réaction de précipitation se fait en recherchant un anneau opaque à la surface de contact entre le sérum et l'extrait après quelques minutes et, plus sûrement, après trente minutes à 37 degrés. En abandonnant la réaction une nuit, on peut assister à des réactions croisées ou à une dissolution du précipité.)

En pratique courante, les tests comprennent l'emploi des sérums spécifiques des groupes A. B. C. et G. *Lorsqu'on possède les sérums-tests cette méthode devient à la portée des plus petits laboratoires.*

Résultats

Lancefield est ainsi arrivée à classer en plusieurs groupes les streptocoques hémolytiques. Des souches de streptocoques viridans, prises comme témoins, n'appartiennent, en effet, à aucun de ces groupes; on n'a jamais noté de réaction de précipitation entre elles et les sérums spécifiques des groupes étudiés.

Le *groupe A* est, de loin, pour nous, le plus intéressant puisqu'il renferme la quasi-totalité des souches de streptocoques pathogènes pour l'homme (34). Les souches des groupes B, C, D ne sont, en effet, qu'exceptionnellement et occasionnellement pathogènes pour l'homme (34 et 58). Leur découverte, dans ce cas, semblerait due à une contamination directe (pis des vaches : B, C) ou indirecte (lait, fromage : D).

Le groupe E est constitué uniquement de souches isolées, du lait normal.

Les groupes F, G, H, K comprennent des souches, le plus souvent saprophytes, de l'homme (naso-pharynx).

Les groupes L et M ont été récemment identifiés par Fry dans les infections canines.

Incidence de ces différents groupes en pathologie humaine

Nous avons déjà signalé l'importance, en pathologie humaine, du groupe A dont les souches sont à l'origine de la plupart des *infections rhino-pharyngées* alors que les

souches des groupes C et G n'y sont que rarement rencontrées.

Dans les *infections puerpérales*, d'étiologie streptococcique, les souches du groupe A fournissent la majorité des cas mais la fréquence des souches autres que celles du groupe A n'est nullement négligeable. Ramsay et Gillespie (1941), dans une série de 305 cas d'infections à streptocoques hémolytiques, dans une salle de septicémiques puerpérales, trouvent des souches du groupe B dans 5 % des cas, du groupe C dans 4 %, du groupe D dans 2 % et du groupe G dans 4 %; et quoique ces infections aient été, en général bénignes, elles comprennent trois cas mortels d'*endocardite aiguë* (deux sont dus à un streptocoque du groupe B et un à un streptocoque du groupe G).

En résumé, bien que les streptocoques des groupes C et G se montrent parfois pathogènes (C a été retrouvé dans des érysipèles et des cellulites), ceux du groupe A sont, de loin, les plus fréquents en clinique et présentent une importance épidémiologique considérable.

La classification sérologique proposée par Lancefield et basée sur les résultats d'une réaction de précipitation nous paraît intéressante à plusieurs points de vue :

— Tout d'abord, sur le plan théorique, car elle réalise une classification méthodique basée sur un critère aussi stable que peut l'être une structure antigénique et qui paraît ne contredire en rien, mais plutôt compléter et confirmer les données des réactions biochimiques et culturales.

— Mais surtout, elle présente à nos yeux l'intérêt considérable de permettre une distinction rapide, précise et de technique simple, entre les streptocoques pathogènes pour l'homme et les autres. Ceci peut avoir un énorme intérêt, non seulement sur le plan du laboratoire clinique, mais surtout en épidémiologie générale. On peut seulement déplorer qu'en France elle ne soit pas encore entrée dans la pratique courante. Si le test d'agglutination lui-même est de technique facile, la fabrication des sérums est longue et nécessite une installation et un appareillage importants.

Il est regrettable que l'on ne puisse trouver dans le commerce, comme cela existe en Angleterre et aux U.S.A., les sérums agglutinants, à l'égal de ce qui existe pour les germes typho, para-typhoïdiques.

Le plus grand intérêt des groupes de Lancefield repose sur l'indication des sources de danger en puissance; mais puisqu'ils ne distinguent pas des souches dans chaque groupe, ils sont de peu de secours dans la recherche de l'origine d'une infection streptococcique donnée où des streptocoques du groupe A peuvent être isolés de malades, de sujets contacts ou de membre du personnel médical ou infirmier.

La nécessité s'impose donc d'une subdivision de ces grands *groupes* en différents types.

Les types sérologiques de Griffith

Griffith (24) divise le groupe A de streptocoques en un certain nombre de types sérologiquement distincts et une très grande proportion de types de souches d'infection humaine peuvent maintenant être identifiés avec certitude. Par l'emploi des méthodes d'*agglutination-absorption*, Griffith a préparé des sérums spécifiques agglutinant 30 types sérologiques différents de streptococoques. Tous, sauf quatre, font partie du groupe A. Parmi le reste, les types 7, 20 et 21 sont du groupe C tandis que le type 16 est du groupe G.

Méthode

Le test est recherché par agglutination directe sur lame en employant d'abord des sérums polyvalents (chaque sérum représente cinq types); ensuite chacun des sérums spécifiques qui composent le sérum polyvalent ayant donné une réaction d'agglutination.

Ce test présente toutefois :

— Une difficulté relative à l'obtention d'une suspension homogène et stable de germes qui n'apparaissent plus groupés en amas si l'on utilise un milieu riche, de croissance rapide : le bouillon de veau.

— Un inconvénient : la possibilité de réactions croisées. Il se trouve parfois, en effet, qu'une suspension streptococcique agglutine avec plus d'un sérum de type Griffith. Lancefield a expliqué ces réactions croisées par l'intervention dans la réaction d'agglutination d'au moins deux

des composants spécifiques de types antigéniques désignés par M. et T.

M. : protéine spécifique de type, liée à la virulence, engendre un anticorps qui apporte expérimentalement à l'animal une protection spécifique contre le germe homologue et joue un rôle dans la réaction d'agglutination.

T. : substance de nature encore indéterminée, est le plus important agglutinogène spécifique de type entrant en jeu dans la réaction d'agglutination mais les anticorps qu'il provoque n'interviennent pas dans le développemet de l'immunité protectrice.

Tandis que les souches de chaque type élaborent une substance M. distincte, spécifique du type, il peut arriver qu'un germe possède, en plus du sien propre, l'antigène T. d'un autre type, ce qui explique la possibilité de réactions croisées. Il a été montré par Elliott (16) que le facteur T. était favorisé par la pousse à 22 degrés, le facteur M. par celle à 37 degrés; cette dernière substance pouvant, d'après Lancefield, résister à une ébullition de quinze minutes, est rapidement détruite par la trypsine contrairement à l'antigène T qui, lui, ne supporte pas l'ébullition. Ainsi, lorsqu'une souche donne des réactions croisées avec plusieurs sérums, son type véritable peut être découvert après un traitement à la chaleur qui laisse seulement persister l'antigène M., spécifique du type.

N. B. — Swift, Wilson et Lancefield (63) ont introduit une méthode de mise en évidence du type, dans laquelle les extraits bactériens contenant l'antigène M. réagissent (dans une réaction de précipitation) avec l'antisérum M. spécifique du type correspondant. Dans ce test, un seul système « antigène-anticorps » est mis en contact et il n'existe pratiquement pas de croisement de types. Il n'est pas nécessaire d'obtenir une suspension homogène des germes comme pour le test d'agglutination.

La méthode de mise en évidence du type ou « typing » de Griffith doit donner, entre les mains de bactériologistes entraînés, des résultats valables pour la grande majorité des investigations épidémiques, comme l'étude des épidémies de scarlatine, de septicémie puerpérales et d'autres infections streptococciques, parmi lesquelles nous discuterons la place du rhumatisme articulaire aigu.

Nous résumons ici les résultats du travail de classification des streptocoques hémolytiques du groupe A en types sérologiques distincts, accompli par Griffith et publié en 1934.

Résultats

Dans la scarlatine, les types les plus fréquemment rencontrés sont les types 2, 3, 4, 1, puis les types 11, 13, 15, 19, 21, 22, 23, 24.

— Les infections puerpérales ont fourni les types 5, 6, 8, 14, 16.

— Les mêmes types 5, 6, 8, ont été, ainsi que les types 9, 17, 18, 26, isolés au cours d'angines, principalement *le type 9, au cours d'angines épidémiques.*

Par l'emploi du « typing » de Griffith, on a souvent montré que l'infection par un type sérologique de streptocoque ne donne pas de protection contre l'infection par un autre type. L'exemple suivant en a été fourni : la soi-disant rechute dans la scarlatine est, en réalité, une nouvelle infection par un autre type de streptocoque pyogène venant presque toujours d'un autre malade ou d'un membre du personnel traitant. Les plus tardives complications de la scarlatine sont aussi très souvent provoquées par des souches qui diffèrent sérologiquement du type primitivement infectant.

Cette méthode de Griffith apporte incontestablement une précision dans le détail à celle, plus grossière, de Lancefield, mais il faut remarquer que sa technique est infiniment plus délicate. Elle n'est d'ailleurs, même dans les pays anglo-saxons, pas encore entrée dans la pratique courante. Remarquons que sur le plan pratique il est utile, il est même recommandé, dans l'examen des foyers d'infections streptococciques, de contrôler les streptocoques isolés des porteurs supposés par la présence d'une hémolysine soluble avant de soumettre ces germes à la recherche de groupes et de types sérologiques.

En résumé :

La classification en groupes ou « grouping » de Lancefield permet de séparer le groupe A, qui comprend presque uniquement des streptocoques pathogènes pour l'hom-

me, des autres groupes E. C. D. etc., qui ne contiennent qu'exceptionnellement des germes pathogènes.

La classification en types ou « typing » de Griffith individualise, au sein du groupe A, un certain nombre de types antigéniques qui permettent de penser qu'en face d'un streptocoque donné, il sera possible de définir, par son groupe et son type, des caractères stables et spécifiques.

L'exposé de ces deux méthodes était indispensable avant d'aborder l'étude du rôle du streptocoque dans le rhumatisme articulaire aigu; il nous permet d'espérer, en effet, en face de streptocoques isolés chez des rhumatisants, de savoir s'il existe ou non un type de streptocoque spécifique de cette affection.

ARGUMENTS DE LA THÉORIE STREPTOCOCCIQUE

Des arguments valables en faveur du rôle du streptocoque dans le rhumatisme articulaire aigu ne peuvent être recherchés que dans la mise en évidence du germe chez le rhumatisant. Les auteurs se sont attachés depuis longtemps à cette question, mais aucune de leurs conclusions n'est démonstrative; les moyens bactériologiques plus puissants dont nous disposons aujourd'hui ont permis de reprendre ces recherches. Nous en exposerons les résultats, situant à côté des travaux anciens, les données récentes des auteurs anglo-saxons.

— Devant cette maladie d'allure infectieuse, la première idée qui vient à l'esprit est de rechercher le germe dans le rhino-pharynx : c'est là un prélèvement facile à réaliser.

— Devant un tableau d'infection générale, l'hémoculture s'impose.

— Devant la polyarthrite, on pense à une localisation articulaire du processus infectieux.

— Le décès provoqué par un rhumatisme cardiaque évolutif conduit tout naturellement à rechercher l'agent causal au niveau des lésions endocarditiques sur la table d'autopsie.

Nous exposerons successivement les résultats fournis par ces différents moyens d'exploration.

I. L'ANGINE PRÉRHUMATISMALE

Les grands cliniciens du siècle dernier, Besnier, Bouillaud, Trousseau, énumérant les modes de début possibles de l'affection, citent : un épisode infectieux banal, des troubles gastro-intestinaux (Grenet), une thyroïdite (Vincent) mais insistent sur la fréquence d'une angine.

Cette angine « ne présente souvent aucun caractère spécifique » [Lacapère] (32). Accompagnée d'une douleur plus ou moins aiguë à la déglutition, elle précède ordinairement de deux ou trois jours l'apparition d'arthrite. Elle se caractérise par une rougeur diffuse, non seulement des amygdales qui sont légèrement tuméfiées et peuvent se recouvrir d'un enduit pultacé, mais aussi du voile du palais et du pharynx. Des angines phlegmoneuses ont été aussi signalées. Telle est l'opinion des classiques pour lesquels l'angine ne serait qu'un mode de début *possible* du rhumatisme articulaire aigu.

D'autres auteurs, par contre : Lasègue, L. de Saint-Germain, Fernet (1893) l'observent d'une façon beaucoup plus fréquente durant les jours qui précèdent, soit une première crise de rhumatisme articulaire aigu, soit une simple rechute dans un tiers des cas pour de Saint-Germain, pour Widal dans deux tiers des cas, à condition de la rechercher d'une façon systématique. Lasègue, plus affirmatif, considère ce signe prémonitoire comme constant et devant faire partie du tableau même de la maladie. Ces auteurs, Widal en particulier, justifient leur pourcentage relativement élevé, en invoquant que, contrairement à l'opinion généralement admise, l'angine précède fréquemment la crise de rhumatisme articulaire aigu de huit, dix, douze jours ou davantage (Lasègue), ce qui explique qu'elle reste souvent méconnue. Il faut, de plus, reconnaître, et ceci confirme l'opinion de Grenet et de Delabande qui insistent sur le peu d'intensité de l'angine chez les enfants, que douleur et dysphagie sont souvent peu marquées et que l'adénopathie concomittante, très légère, peut passer inaperçue. « Il est très rare, en effet, que l'on puisse, avec Brissaud, parler de bubon rhumatismal. » D'autre part, cette angine a souvent disparu avant l'éclosion des arthrites.

Cliniquement, donc, l'angine serait quasi constante, la plupart du temps manifeste, d'autres fois très légère et pouvant passer inaperçue.

Les sujets anglo-saxons, particulièrement éprouvés par cette affection qui connut, vis-à-vis de l'élément masculin, une nette recrudescence durant les dernières hostilités, ont pu fournir aux chercheurs : cliniciens, hygiénistes et bactériologistes, un champ d'étude des plus favorables. De nombreuses observations ont été recueillies, dont nous rappor-

lerons les conclusions tendant toutes à prouver l'existence d'étroites relations entre le rhumatisme articulaire aigu et les infections aiguës des voies respiratoires supérieures, sous quelque forme qu'elles soient : naso-pharyngite, amygdalite, rhume, bronchite, otite, sinusite.

« Les infections du naso-pharynx : amygdalites, maux de gorge, précèdent fréquemment les accès de rhumatisme articulaire aigu. » (C. Bedell Thomas). Pour R. L. Cecil, un des traits les plus caractéristiques de la maladie rhumatismale est son association étroite avec les infections du tractus respiratoire supérieur: dans plus de 50 % des cas, le début est précédé d'une amygdalite ou d'une pharyngite. Dans les autres cas, il y a une histoire antérieure de rhinite, de sinusite, d'otite moyenne, de bronchite ou de pneumonie.

Des examens bactériologiques systématiques pratiqués chez tous ces sujets, dont le rhumatisme articulaire aigu débutait par une infection aiguë des voies respiratoires supérieures, ont montré, de façon constante, la présence de streptocoques. « Une pharyngite streptococcique précède presque oujours une crise de R.A.A. » (Poynton et Paine.) Le rapport de J. A. Ryle (54), à la Section de Médecine préventive au Congrès du Royal Sanitary Institute (1946) est très affirmatif quant au rôle joué par le streptocoque dans l'étiologie du rhumatisme articulaire aigu par l'intermédiaire de l'angine qu'il occasionne.

Alors que le rhumatisme articulaire aigu se voit très fréquemment, sinon toujours, après une angine streptococcique, on ne le voit jamais après une infection respiratoire due au pneumocoque, à un germe Gram négatif, au virus grippal, ou à ces virus hypothétiques du coryza. Telle est la conviction de Swift (59) que justifie bien l'eflxemple suivant fourni par Rantz, Boisvert et Spink (48) :

Du 1er au 15 avril 1944, 1.500 sujets atteints de rhino-pharyngite ont été l'objet d'examens minutieux, tant au point de vue clinique que bactériologique; sur ces 1.500 rhino-pharyngites, 871 ont pu être ainsi attribuées à une infection non streptococcique, 410 à des streptocoques hémolytiques. Les 300 restants porteurs possibles (?) de streptocoques présentaient des affections variées habituellement attribuées à des virus. Sur ces 1.500, seuls 15 des sujets chez lesquels avaient été isolés des streptocoques

hémolytiques présentèrent, par la suite, un rhumatisme articulaire aigu.

Un autre témoignage nous est donné par P. Ditkowsky (14). Ce dernier est frappé par le nombre anormalement élevé de cas de pharyngite aiguë apparus en 1941 dans une école d'enfants de l'Illinois, et surtout par la grande fréquence des cas de rhumatisme articulaire aigu constatés simultanément ou après une latence de plusieurs semaines :

Sur 561 enfants examinés, 241 sont reconnus atteints d'une infection à streptocoques hémolytiques de la gorge et 88 ont contracté un rhumatisme articulaire aigu. Ditkowsky note que, sur ces 88 enfants, 51 présentent des manifestations rhumatismales à la suite d'une amygdalite, souvent après latence de dix à vingt-trois jours. Chez 25 autres jeunes élèves, la première crise de rhumatisme articulaire aigu survient après d'autres infections du tractus respiratoire supérieur. Aucune histoire d'infection antérieure des voies respiratoires ne peut être cependant retrouvée chez les 16 restants.

Schlesinger, Madsen, rapportent des observations analogues ainsi que T. Duckett Jones et J. R. Mote (30), lesquels se sont livrés, en 1939, à une intéressante étude systématique étayée par de nombreux examens bactériologiques au cours de la maladie rhumatismale et lors des diverses affections du tractus respiratoire : angines et rhumes ayant précédé son éclosion :

Les observations de ces deux auteurs portent sur 749 enfants rhumatisants examinés durant cette année, du mois de décembre 1934 au mois de décembre 1935, tant au point de vue clinique que bactériologique. Sur 160 premières attaques reconnues, 92 sont précédées d'infections des voies respiratoires par le streptocoque hémolytique et se décomposent en : 61 angines, 31 rhumes.

Il était intéressant de savoir si, chez des sujets ayant déjà présenté une crise rhumatismale, une infection du tractus respiratoire pouvait précéder la répétition de ces mêmes signes; c'est ainsi que des 180 angines observées, 87 furent suivies d'une rechute de rhumatisme articulaire aigu en l'espace de quatre semaines, de 332 rhumes 96 seulement.

Continuant leurs investigations, lors des rechutes, ils remarquent que sur 271 rechutes, 181 succèdent : 84 à des angines, 97 à des rhumes.

Ces auteurs fournissent cependant, pour les autres cas, des preuves qui tendent, malgré le mode d'invasion différent, à incriminer le même agent pathogène.

L'extrême fréquence de l'angine ou de l'un des équivalents, sous forme d'une infection aiguë quelconque des voies respiratoires supérieures comme manifestation initiale d'une crise ultérieure de rhumatisme articulaire aigu, apparaît donc nettement de ces différentes données statistiques qui viennent confirmer la vieille notion clinique énoncée par les classiques.

La nature streptococcique de cette angine est solidement établie. Le résultat positif des ensemencements pharyngés chez des sujets présentant ou non une angine au début de leur rhumatisme articulaire aigu, nous permet d'affirmer, avec Griffith, Ravenswaay, Ryle et de nombreux auteurs que la présence du streptocoque dans la gorge durant les jours qui précèdent une crise de rhumatisme articulaire aigu est un phénomène constant.

Mais une question se pose : s'agit-il d'un streptocoque particulier? Existe-t-il un type spécifique responsable de l'angine streptococcique pré-rhumatismale?

Les recherches entreprises dans ce sens se révèlent négatives et cela d'une façon unanime. Rantz (47) accuse les mêmes streptocoques hémolytiques isolés dans le rhumatisme articulaire aigu d'être aussi responsables d'épidémies de scarlatine dans les camps et de cas de pneumonies mortelles post-grippales : « Aucun agent infectieux unique, n'a, dit-il, été responsable de plus de morts pendant la dernière guerre. » On ne saurait mieux affirmer l'absence de pouvoir spécifique d'un germe. Non plus qu'un streptocoque spécial à l'érysipèle, un streptocoque spécifique du rhumatisme articulaire aigu n'a pu être identifié. Cependant, des trois groupes de Brown seul le premier, dit β hémolytique figure dans la plupart des statistiques recueillies.

Depuis la monographie de Coburn (*Le facteur infectieux dans les états rhumatismaux* [1931), l'étroite relation étiologique entre le streptocoque β hémolytique et le rhumatisme articulaire aigu est considérée comme évidente. Dans ce grand groupe lui-même, notons que le streptoco-

que de la catégorie A de Lancefield détient la majorité devant les streptocoques des catégories B et C. Lors de l'examen bactériologique de prélèvements pharyngés pratiqués sur vingt et un rhumatisants le jour de leur admission à l'hôpital, Forster, Mc Eachern constatent que dix-neuf de ces malades hébergent des streptocoques β hémolytiques du groupe A. R. F. Watson et F. Swift affirment, à leur tour, que les poussées rhumatismales sont précédées par des infections dues généralement à ces mêmes streptocoques (70). C'est aussi l'avis de Rantz, Spink et Boisvert dont quinze des seuls sujets (410) infectés par le streptocoque β hémolytique A, ont, par la suite, présenté un rhumatisme articulaire aigu. G. F. Fashena (17) et Green (23) estiment que : « les streptocoques hémolytiques trouvés dans la gorge des rhumatisants en période inactive (c'est-à-dire entre la première crise et les rechutes) sont, le plus souvent, du groupe A (87 %) tandis que les non rhumatisants n'en montrent que 42 %. Les examens plus poussés de certains auteurs comme Rantz mettent aussi en lumière la plus grande fréquence de quelques types de Griffith appartenant tous au groupe A, mais on ne saurait conclure de là à l'existence d'une spécificité du germe dans la maladie rhumatismale car ces types sont retrouvés dans les mêmes proportions au cours d'affections différentes, d'étiologie vraisemblablement identique (scarlatine, érysipèle, angine) de même que chez des porteurs sains de germes.

Porteurs sains

Il n'a pas encore été possible de définir l'habitat normal de ces germes. Ils ne sont pas habituellement présents dans l'air, dans le sol, non plus que dans les vêtements, dans la nourriture ou dans les fèces humaines; mais ce sont des saprophytes du nez et de la gorge de l'homme.

Le fait de découvrir un streptocoque hémolytique ne constitue donc pas un critère suffisant pour affirmer une angine, annoncer une scarlatine, ou prévoir un rhumatisme articulaire aigu. Il existe, en effet, des porteurs sains de streptocoques hémolytiques, et nous citerons ici les

résultats obtenus à la suite d'une enquête menée aux U.S.A. par des membres du corps de Santé militaire :

Du 1er janvier au 21 avril 1944 : 16.496 examens systématiques révèlent 19 % de streptocoques hémolytiques dont 14 % relevant du groupe A. Les types en sont multiples et on ne note aucune prédominance franche de l'un d'eux.

Des études statistiques récentes de Rantz (47) sur les porteurs de streptocoques hémolytiques dans la région de San Francisco ont montré que près de 50 % de sujets normaux, chez lesquels les amygdales sont intactes, peuvent héberger des streptocoques hémolytiques du groupe A pendant certaines saisons de l'année.

Rantz les retrouve au cours d'examens pratiqués sur des blessés de guerre. Il remarque que les streptocoques hémolytiques sont l'une des causes les plus fréquentes d'infection des plaies de guerre. « On les a isolés, dit-il, dans 31,4 % des blessures provoquées durant l'évacuation de Dunkerque et examinées lors du retour en Angleterre. » Or, Miles et ses collaborateurs ont montré que les streptocoques hémolytiques sont rarement présents dans les plaies des blessés au moment de leur admission à l'hôpital, mais bientôt apparaissent et augmentent de fréquence pendant les trois premières semaines d'hospitalisation. Il est donc permis d'en déduire que, dans la grande majorité des plaies infectées par le streptocoque hémolytique, la source d'infection n'est autre que le naso-pharynx du blessé lui-même, de ses camarades, de ses voisins de lit, les germes n'atteignant presque jamais la plaie au moment du traumatisme causal.

A leur tour, en 1943, Schwentker, Janney et Gordon étudiant 3.080 souches isolées de porteurs sains dans les villages de Roumanie, en une période où il n'existait pas de scarlatine, trouvent que :

49,8 %	appartiennent au groupe	A
53,5 %	— —	C
12,8 %	— —	G

le reste, soit 3,9 %, n'entre pas dans les groupes A, C, ou G.

Angines banales

Ces mêmes streptocoques sont rencontrés au cours de rhino-pharyngites, d'angines banales : dans des séries de 1.283 souches de streptocoques hémolytiques isolés de la gorge dans les infections de la région supérieure de l'arbre respiratoire, pour lesquelles 20 % ou plus de la surface de la plaque est occupée par le streptocoque hémolytique, Allison (1942) trouve que :

89,48 %	font	partie du groupe	A
7,48 %	—	—	C
2,96 %	—	—	G
0,08 %	—	—	B

Une comparaison entre ces deux tableaux montre que les souches du groupe A sont de loin la cause la plus commune des infections rhino-pharyngées et que les souches C ou G ne sont responsables qu'en petite proportion en de tels cas, quoiqu'il ne soit pas rare de les rencontrer dans les gorges normales. Les streptocoques hémolytiques du groupe B sont très rarement rencontrées dans la gorge bien que, vu leurs très pauvres propriétés hémolytiques en aérobiose, il soit possible que quelques-unes de ces souches passent inaperçues à l'examen des plaques de gélose au sang.

Scarlatine

On retrouve ces mêmes germes dans la scarlatine, ce qui illustre suffisamment la vaste et remarquable investigation à laquelle s'est livré le Service de Santé américain et que rapporte le major Van Ravenswaay (50). Toutes les statistiques dressées par le War Sanitary Office sont basées sur des analyses effectuées sur des membres de l'armée de l'Air installés en huit endroits différents, choisis de façon à représenter à la fois des zones de faible et de grande fréquence de rhumatisme articulaire aigu et pouvoir ainsi fournir, par les moyennes obtenues, des indications plus probantes. Il ressort de cette étude que les types de Griffith incriminés sont multiples et que, dans aucun des postes,

une seule souche épidémique n'est responsable de la streptococcie observée :

1.600 ensemencements de gorge ont été pratiqués chez près de 400 malades atteints de rhumatisme articulaire aigu, à des stades variés d'évolution. Les types trouvés correspondent strictement à ceux que fournissent les affections des voies respiratoires supérieures et la scarlatine.

Or examinant systématiquement 8.404 militaires hospitalisés pour des infections des voies respiratoires supérieures, on décèle les streptocoques hémolytiques dans 54,5 % des cas, pour la plupart du groupe A (43,9 %) parmi lesquels prédominent les types 19, 3, 30, 1 et 17. D'autre part, sur 286 scarlatineux, 251, soit 88 %, ont été reconnus porteurs de streptocoques hémolytiques et, dans la proportion de 81,5 %, ces germes appartenaient au groupe A, les types 30, 17, 3, 19 et 1 étant les plus fréquemment rencontrés.

La multiplicité des types de streptocoques β hémolytiques en cause apparaît nettement dans tous ces exemples. Il était intéressant cependant de savoir si les germes isolés durant la maladie rhumatismale étaient bien les mêmes que ceux trouvés au moment de l'infection naso-pharyngée initiale.

C'est ainsi que des cultures pharyngées sont faites chez 36 malades, encore au stade angineux de l'affection: les ensemencements renouvelés après le début du rhumatisme articulaire aigu révèlent, dans 28 cas, un type différent; le même type Griffith des streptocoques hémolytiques n'est retrouvé que six fois; dans deux cas : pas de germe, alors qu'on avait trouvé des streptocoques hémolytiques à l'examen initial. « Il est sûr, disent les auteurs, que les souches trouvées à l'examen initial et représentant neuf types de Griffith sont à l'origine du rhumatisme articulaire aigu. Les germes trouvés ultérieurement ne peuvent être considérés que comme des germes de surinfection ».

De toute façon, pour Ravenswaay, ces examens répétés, montrant des changements de types de streptocoques hémolytiques prouvent l'impossibilité d'obtenir, par des cultures pharyngées, des renseignements exacts sur la bactériologie de l'infection déclenchante en raison de l'infection croisée et du fait que de fortes endémies rhumatismales correspondent à de fortes endémies streptococciques. Il paraît bien d'ailleurs exister une certaine corrélation entre les quatre

POSTES	Buckley Field Colo.	Kearns Field Utah.	Amarillo Field Texas	Lincoln A.A.F. Neb.	San Antonio A.C.C. Texas	Drew Field Fla.	Davis Montha. Field Ariz.
Infection des voies respiratoires supérieures...	1.104	755	586	517	193	149	257
Dont à streptocoques hémolytiques	640	181	293	192	12,2	4,2	128
Porteurs sains de germes (streptocoques hémolytiques A).....	30	9,2	13	9,7	0,3	1,4	0,7
Scarlatine	23	50	26	15	5	1	5
Rhumatisme articulaire aigu	49	21	11	10			

(D'après M. V. Ravenswaay.)

données suivantes : pourcentage des porteurs de streptocoques hémolytiques du groupe A, incidence de l'infection des voies respiratoires supérieures, incidences de la scarlatine et du rhumatisme articulaire aigu (73). C'est ce que Ravenswaay tient à mettre en évidence en relevant les taux respectifs de ces différents cas apparus dans des installations des Forces armées aériennes séparées du point de vue géographique (50).

Les chiffres mentionnés correspondent à des moyennes.

Le tableau ci-contre nous indique, en effet, qu'au poste installé à Bulkley Field (Colo.) : pour une moyenne de 30 porteurs sains de germes à streptocoques hémolytiques du groupe A, on note :

— d'une part ; 1.104 sujets atteints d'affections rhino-pharyngées, dont 640 (= 58 %) dues à des streptocoques hémolytiques du groupe A;

— d'autre part : 23 cas de scarlatine, 49 de rhumatisme articulaire aigu.

Les statistiques établies à Kearns Field (Utah) montrent, de même, un certain parallélisme entre le chiffre moyen des porteurs de streptocoques hémolytiques du groupe A (9,2), et les cas d'infections des voies respiratoires supérieures dues à ces germes (24 % du chiffre total), de rhumatisme articulaire aigu (21), et de scarlatine (50).

La même corrélation semble exister à San-Antonio (Texas) où pour 0,3 porteurs de streptocoques hémolytiques du groupe A on repère seulement 6,3 % d'infections du tractus respiratoire à streptocoques hémolytiques A et 5 cas de scarlatine; on ne note ici aucun cas de rhumatisme articulaire aigu.

Sans tenir compte de cette apparente concordance entre le nombre de porteurs sains de germes à streptocoques hémolytiques A, les fréquences respectives de scarlatine et de rhumatisme articulaire aigu, Ravenswaay considérant davantage l'évidente multiplicité du germe en cause avoue que : si la classification en types des streptocoques hémolytiques du groupe A fournit une méthode valable pour étudier l'épidémiologie, l'aptitude à déclencher l'affection clinique n'est pas une qualité appartenant en propre à un type. Elle semble plutôt être fonction du mode d'invasion et de la virulence de la souche spécifique en cause et sujette aux variations habituelles rencontrées dans ses

caractères bactériens. Il admet que, dans son étude, certains types sont responsables de la majorité des manifestations cliniques, mais la variation de fréquence de types donnés, à différents postes, et, aux mêmes postes, à différents moments de l'hiver, indique probablement que, dans d'autres saisons, ou d'autres zones géographiques, des types qui paraissent d'une importance minime dans cette étude, peuvent jouer un rôle prédominant.

A la lumière des statistiques américaines, l'angine streptococcique précédant l'attaque du rhumatisme articulaire aigue nous paraît donc constante. Ce caractère a pu être affirmé par l'analyse bactériologique toutes les fois qu'il avait échappé à l'investigation clinique. Aussi, par analogie avec ce qui existe dans bien d'autres domaines de la pathologie infectieuse, pourrait-on peut-être parler, dans certains cas, d'*angine inapparente* pré-rhumatismale.

Nous serons amenés à voir plus loin l'importance de cette notion au point de vue épidémiologique et comment elle explique celle, plus ancienne, de la contagiosité du rhumatisme articulaire aigu.

Il est cependant troublant de remarquer que le germe en cause est tout à fait banal, qu'il n'a vraisemblablement, au sein du genre streptococcus, aucune spécificité et que l'angine pré-rhumatismale ne diffère en rien au point de vue bactériologique de l'angine banale ou de celle de la scarlatine. Cependant, pour prouver la nature streptococcique de la maladie de Bouillaud, il faudrait, de façon constante, retrouver ce germe au cours de la maladie même et non pas seulement à sa phase prodromique. Aussi était-il tout naturel de le rechercher dans les régions de l'économie frappées par ce mal d'une manière élective, c'est-à-dire au niveau des articulations.

II. EXAMEN DU LIQUIDE ARTICULAIRE

Tous les efforts se sont révélés vains, ne permettant pas de conclure à l'activité *in loco* du germe lors des poussées articulaires : « Nous nous demandons même, avec F. Bezançon, déclarent Enriquez et M. P. Weil si les résultats négatifs auxquels ont abouti toutes les recherches de germes

dans les liquides articulaires ne tiennent pas à l'absence, à ce niveau, du germe morbide; si, en d'autres termes, c'est bien au niveau des jointures que siège véritablement la maladie. En effet, le caractère fluxionnaire et multiple de ces manifestations articulaires, leur symptomatologie fugitive due à la rapidité avec laquelle elle se déplace, passant brusquement d'une jointure à l'autre, leur évolution toujours bénigne, leur entière et rapide curabilité, les opposent nettement aux arthrites dues à la localisation d'un germe morbide sur une articulation qui tendra souvent alors vers la suppuration, la raideur, l'ankylose. La gravité et la fixité des déterminations cardiaques font contraste, au contraire, dans le rhumatisme articulaire aigu, avec la bénignité des manifestations articulaires. »

III. HÉMOCULTURE

On s'est tourné vers l'hémoculture pour tâcher d'apporter des données plus précises à l'étude étiologique du rhumatisme articulaire aigu. Wassermann (1899), Poyton et Paine (1900), Bertrand, d'Anvers (1926), et tant d'autres, ont tous isolé un germe mais leurs découvertes s'avèrent trop différentes pour pouvoir être prises en considération et même, par réaction, doutant des résultats publiés : « Il était devenu classique de considérer, il y a quelques années, que, au cours de la maladie de Bouillaud, ni le sang, ni la sérosité articulaire ne contiennent de germes et que, dans les rares cas où des autopsies ont pu être faites au début de la maladie, le frottis des valvules ne révélait pas la présence de microbes contrairement à ce qui se passe dans les endocardites infectieuses. » (Bezançon.) L'opinion générale était alors favorable à la notion d'un virus filtrable.

Or, s'il faut en croire Bezançon, une série de recherches nouvelles viendrait infirmer les constatations anciennes. Il semble que les streptocoques soient, en effet, plus fréquemment dépistés, et dans le sang, et dans la synoviale, et dans les lésions valvulaires elles-mêmes; Bezançon prétend expliquer ce phénomène en invoquant l'utilisation de nouvelles techniques, et il cite les récents travaux de Cecil, de Callow, d'Anna K. Hau à l'appui de son asser-

tion. « On ne compte plus, dit-il, les observations d'angines ou, si l'on fait systématiquement l'hémoculture, on peut mettre en évidence le passage de streptocoques dans le sang; le plus ou le moins de fréquence de la constatation du streptocoque dans le sang et, sans doute aussi, dans les tissus, semble être une question de technique.

Une série de travaux de Cecil (1929), de Callow (1932) et enfin d'Anna K. Hau (1939) semblent démontrer qu'il ne faut guère tenir compte des travaux anciens et que si les hémocultures se montrent si souvent négatives, c'est :

1° Parce que la bactériémie peut être extrêmement passagère;

2° Parce que les strepcocoques sont en très petite quantité dans le sang;

3° Parce qu'il faut compter beaucoup avec l'action bactéricide du sérum qui empêche de les mettre en évidence;

4° Enfin et surtout les rares germes introduits ne se développent qu'avec une extrême lenteur, parfois cinq à six semaines.

Anna K. Hau se sert d'un milieu au bouillon de cervelle de pH très rigoureux, 7,5. La culture du caillot donne également des résultats importants. Par ce moyen, Callow obtient, dans 70 % des cas, une ou plusieurs hémocultures positives sur 175 cas de rhumatisme articulaire aigu fébrile.

Dans 28 cas de polyarthrite rhumatismale aiguë, Anna K. Hau trouve dans le sang 14 fois le streptocoque, 6 fois le staphylocoque alors qu'avec la même technique, sur 13 hémocultures de contrôle le caillot est resté stérile. Hau fait remarquer, et cette observation est très importante, que les microbes isolés par hémoculture ont souvent une morphologie difficile à préciser, les éléments cocciformes pouvant sembler groupés en amas ou même se présenter sous forme de courts bâtonnets comme le fait a été signalé pour l'enterocoque. » Cette remarque de Hau nous prouve une fois de plus la difficulté que peut présenter l'identification d'un germe, surtout d'un streptocoque lors d'une hémoculture, et l'on serait en droit de supposer que des embûches de cette sorte ont dérouté les premiers chercheurs intéressés à découvrir l'agent pathogène du rhumatisme

articulaire aigu. La diversité des formes décrites en ce temps-là ne correspondrait-elle pas, somme toute, au seul et même germe?

IV. TESTS IMMUNOLOGIQUES

Devant les résultats assez contradictoires de la recherche du germe lui-même dans la gorge, et le sang circulant des rhumatisants, certains auteurs ont essayé de mettre en évidence, par des tests immunologiques humoraux et cutanés la présence, dans l'organisme, de produits résultant de l'intervention du streptocoque.

Par leurs travaux, Todd, en 1928, Coburn, en 1935, Bradley, en 1939, apportent des preuves tangibles du rôle du streptocoque dans le rhumatisme articulaire aigu. Ils montrent que le sang des rhumatisants contient une quantité importante d'anticorps spécifiques : antihémolysines, agglutinines, anticorps fixateurs de compléments, précipitines, antistreptolysines, antifibronolysines. Des études ultérieures ont appris que, tandis que le sujet non rhumatisant produit rapidement ces anticorps, leur concentration dans le sang du rhumatisant ne monte que lentement mais persiste longtemps, parfois même jusqu'à six mois (Fashena).

De leur côté, T. Ducket Jones et J. B. Mote (30) examinant cent soixante rhumatisants au cours de leur première crise, s'ils reconnaissent n'avoir pu déceler l'infection prémonitoire des voies respiratoires supérieures que chez quatre-vingt douze de ces malades, affirment, par ailleurs, chez cinquante-neuf d'entre eux, qui ne présentaient aucune infection cliniquement décelable, l'existence d'une sérologie ou d'une hémoculture en faveur d'une infection à streptocoque hémolytique. Le même fait se reproduit à l'occasion de nouvelles poussées où, sur deux cent soixante et onze sujets, soixante-treize, soit le 28 %, dont les rechutes paraissaient spontanées, révèlent, dans les cas les plus sévères, une sérologie et une hémoculture nettement positives, moins précises toutefois dans quelques formes plus légères.

Certains auteurs ont voulu, à l'imitation des Dick pour la scarlatine, explorer cette réceptivité par un test cutané.

Ils suivent l'exemple de Birkhang qui aurait isolé d'un streptocoque (le cardio arthritidis de Small) une toxine susceptible, introduite sous la peau du malade, de déterminer la formation d'une réaction analogue à celle qui se produit au cours de la scarlatine lors de l'intra-dermo réaction.

Le Docteur Collis, chef du service des laboratoires de l'Hospital for Sick Children de Londres, trouve presque toujours le streptocoque hémolytique dans la gorge de ses malades et comme ses malades réagissent par intra-dermo-réaction à un extrait d'endotoxine de ce streptocoque, il s'associe à l'opinion de la majorité de ses compatriotes qui reconnaissent le streptocoque comme cause du rhumatisme articulaire aigu. Ce procédé est trop peu répandu — sans doute parce que de spécificité douteuse — pour que l'on puisse le considérer comme un argument de valeur dans la thèse streptococcique du rhumatisme articulaire aigu.

V. RECHERCHES A L'AUTOPSIE

Une autre recherche s'imposait en dernier ressort pour tâcher de fournir une solution irréfutable à ce problème. L'autopsie révélerait-elle ce germe qu'il était si difficile d'identifier au cours de la maladie?

Un récent travail de Collis (9) nous apprend que dans dix-sept cas de rhumatisme articulaire aigu, il a pu isoler le streptocoque hémolytique quatorze fois dans les amygdales, treize fois dans les ganglions, et, fait plus important, dans vingt-deux valvules malades sur quarante-deux examens. Ces observations confirment les recherches analogues de Green qui, sur neuf cas, a pu huit fois isoler le streptocoque hémolytique dans le tissu valvulaire atteint ou non d'endocardite, et trois fois dans le péricarde. Nous nous devons de noter qu'au cours de cette étude il ne le trouva jamais dans le sang circulant, mais, phénomène qui n'est pas sans offrir un certain intérêt, dans cinq cas le streptocoque fut identifié avec celui qu'il avait découvert dans la gorge de ses malades durant leur vie.

De son côté, Singer (2) publie le résultat de cinq autopsies chez des personnes mortes de rhumatisme articulaire aigu. Dans trois cas, il isola un streptocoque des valvules

mitrales, dans un cas il l'isola de l'exsudat péricardique, dans un cas il ne put mettre ce microbe en évidence que dans les reins et dans la rate.

Pour leur part, S. Thomson et J. Inares (67) isolent des streptocoques hémolytiques du cœur de cinq sujets sur dix, morts de rhumatisme articulaire aigu. Ils ne retrouvent jamais ce germe au cours d'autopsies témoins de sujets morts d'une autre affection. Le germe fut isolé uniquement à partir des valvules altérées, non à partir des valvules saines. Mais les unes et les autres ont révélé la présence d'autres types de streptocoques, germes en plus grand nombre toutefois dans les premières.

Fashena confirme, lui aussi, ces observations : on peut cultiver des streptocoques β hémolytiques provenant de prélèvements faits sur les valvules cardiaques ou le péricarde de sujets ayant souffert de rhumatisme articulaire aigu, mais il constate que les cultures faites avec le sang du cœur demeurent négatives.

L. Bertrand (2), à son tour, et de nombreux observateurs, ont essayé par leurs recherches de fournir un appoint décisif. De la lecture des résultats obtenus se dégagent deux faits :

1° Les recherches positives concernent un nombre restreint d'entités microbiennes;

2° La transformation du germe isolé en une autre forme apparaît fréquemment.

L'exposé de ces quelques analyses poursuivies dans le but de prouver l'origine streptococcique de la maladie de Bouillaud nous laisse clairement entrevoir de quelles difficultés s'avère une telle tâche! Si certains résultats, relatifs à l'hémoculture ou à l'autopsie, autorisent à soupçonner le streptocoque hémolytique d'en être l'agent pathogène, combien modeste est leur proportion en regard de l'extrême fréquence de cette affection, à laquelle les auteurs américains attribuent le 90 % des lésions cardiaques rencontrées annuellement au taux de 200.000 chez leurs adolescents et dont, suivant Pugh, 50.000 écoliers anglais seraient atteints chaque année.

D'interprétation difficile, les tets immunologiques utilisés pour diagnostiquer l'intervention du streptocoque n'of-

frent pas une garantie suffisante de sa culpabilité. A vrai dire, les travaux de cet ordre sont encore relativement trop peu nombreux pour qu'il nous soit possible de nous prononcer d'une manière impartiale pour ou contre ces tests. Nous rangeant à l'avis de Bezançon, nous attendrons que des recherches nouvelles confirment ou infirment les résultats mentionnés ci-dessus.

Le meilleur argument reste, avant tout, l'angine où, d'une façon plus générale, l'*affection du tractus respiratoire supérieur précédant* la crise ou la rechute du rhumatisme articulaire aigu et que la quasi-totalité des auteurs reconnaît due au même streptocoque β hémolytique du groupe A sans spécifier davantage le type auquel il appartient. Le fait de retrouver constamment cette angine avant toute apparition de manifestations rhumatismales revient donc à parler d'une angine streptococcique pré-rhumatismale ou plus exactement du rhumatisme articulaire aigu : « Etat post-streptococcique ».

C'est d'ailleurs l'angle sous lequel les auteurs anglo-saxons considèrent cette affection et leur conception s'affirme sur les plans clinique, épidémiologique et pathogénique.

CONCEPTION CLINIQUE

Rattachant, en effet, l'angine prémonitoire à la symptomatologie de la maladie elle-même, ils distinguent, avec Paul..., Schlesinger..., à l'image de toute maladie infectieuse, trois phases différentes:

— La première répond à la rhino-pharyngite;
— La deuxième à une période de latence;
— La troisième à la crise rhumatismale proprement dite.

Ce schéma, pour certains auteurs, serait, en tous points, comparable à celui de la scarlatine. La parenté étiologique que les bactériologistes ont pu établir entre le rhumatisme articulaire aigu et la scarlatine se marque aussi, en effet, sur le plan clinique si l'on prend soin de considérer, avec

C. B. Thomas, Escherich et Schick, et surtout Paul (46), la scarlatine à la période où surviennent très souvent ses complications non suppuratives (arthrites, cardites) qu'il est facile de rapprocher des manifestations articulaires ou cardiaques apparues après un même laps de temps à la suite d'une amygdalite aiguë.

D'autres constatations soulignent cette évolution si caractéristique : Glover décrivant en 1930 des épidémies d'amygdalites, montre qu'au point culminant de l'épidémie correspond, après deux semaines, celui du rhumatisme articulaire aigu. Schlesinger le confirme, et avec Sheldon étend la remarque faite longtemps avant par Haig-Brown qu'il y a une période d'incubation latente de dix à vingt jours au moins entre la pharyngite aiguë et le rhumatisme articulaire aigu consécutif. Paul (46), à ce sujet, relate l'épidémie d'infection streptococcique survenue en 1936 au Danemark et dont le début fut, au bout de trois semaines, suivi des premières manifestations de rhumatisme articulaire aigu dont la fréquence augmenta encore pendant deux à trois semaines.

Le même phénomène a d'ailleurs été observé récemment aux U.S.A. par Ditkowsky (14) à l'occasion de cette épidémie de rhumatisme articulaire aigu précédemment citée, dont le début survint six semaines après la poussée d'amygdalite et le maximum de fréquence huit semaines après celui des infections pharyngées.

CONCEPTION ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Mais d'autres constatations affirment davantage la nature streptococcique de la maladie de Bouillaud. Celles-ci, d'ordre épidémiologique, fournissent trop de preuves du rôle joué par ce germe pour ne pas être dignes de nous retenir longuement.

Passant rapidement en revue les différents facteurs qui, tels qu'envisagés jusqu'ici, ne nous semblent pas devoir présenter un réel intérêt dans l'étude étiologique du rhumatisme articulaire aigu, nous nous attacherons, par contre, à montrer, à la lueur de quelques travaux français et

étrangers, dont certains américains, relativement récents, les modalités d'éclosion et d'extension de cette maladie que les faits nous incitent à placer sous l'étroite dépendance du streptocoque hémolytique et des conditions favorables à ces germes pour se manifester et se propager.

Certains facteurs individuels, en effet, tels que : le *sexe* ou le *type psychomorphologique* paraissent négligeables. D'autres, comme l'*âge* ou la *race*, sont trop classiques pour qu'il soit nécessaire d'insister. La notion d'*hérédité* dans la genèse du rhumatisme articulaire aigu a été fort controversée. Jadis considéré comme une maladie à hérédité similaire, il fut, pour expliquer l'apparente prédisposition de certaines familles, jugé lié à une *hérédité de terrain*. Mais ce point a lui-même été discuté et Faulkner et White soulignent le fait que, sur quatre-vingt dix-sept enfants nés de trente-neuf parents antérieurement atteints de rhumatisme, aucun n'a présenté de polyarthrite rhumatismale.

Il est incontestable, toutefois, que dans certaines familles plusieurs membres deviennent, à des intervalles plus ou moins éloignés, successivement rhumatisants.

Bezançon et M. P. Weil ont conclu, de deux séries d'observations, que la proportion dans l'entourage des rhumatisants, était deux fois plus forte.

Il résulte de tout ceci et de travaux plus récents que l'« incidence familiale » dont parlait Lawrence ne doit pas être regardée comme ayant des rapports avec l'hérédité, mais bien comme un des aspects de la contagion familiale, notion sur laquelle nous allons revenir.

Suivant l'exemple des anglo-saxons et, d'une façon générale, des auteurs modernes, nous porterons une plus grande attention à des phénomènes susceptibles de mieux éclairer le problème épidémiologique du rhumatisme articulaire aigu.

Ainsi, nous pourrons dire qu'en fonction de l'angine pré-rhumatismale qu'il engendre, le streptococoque régit toute cette étude à laquelle nous pouvons considérer deux parties :

— L'éclosion : liée aux conditions atmosphériques;

— La contagion : en rapport avec les modalités d'existence.

Les facteurs d'éclosion

On invoque toujours les *conditions atmosphériques*, c'est-à-dire l'influence de la température, de la pluie et du vent. Le rhumatisme articulaire aigu, inconnu dans les régions arctiques, est exceptionnellement rencontré sous les tropiques puisqu'on a même songé à y envoyer des rhumatisants. Coburn, en effet, a envoyé un groupe de vieux rhumatisants à Porto-Rico pendant six mois et n'a noté, dans cette île, aucun signe d'activité rhumatismale chez ces malades, mais des rechutes nettes ont suivi de peu leur retour à New-York, en plein été (Thomson [66).

Il sévit, par contre, avec une extrême rigueur dans les zones tempérées, tout particulièrement dans les régions brumeuses et humides. Cette raison suffit, semble-t-il, sans qu'intervienne une question de race, à expliquer la particulière fréquence du rhumatisme articulaire aigu en Angleterre.

Nombreux sont, à l'instar de Bouillaud, les partisans du simple « refroidissement ». Celui-ci, généralement précédé ou accompagné d'une atteinte rhino-pharyngée qualifiée d' « enchifrènement », peut apparaître en diverses occasions : soit après un court séjour sous la pluie, séjour nocturne sur le sol humide, ou plus prolongé dans une habitation humide et froide, soit après l'exposition brusque du corps en sueur à une température moins élevée ou à un courant d'air; autant de raisons permettant de justifier les moyennes élevées trouvées chez les cochers, les facteurs, les forgerons, les boulangers, les jeunes soldats. « L'influence des *professions* vient de ce que certaines d'entre elles exposent aux brusques changements de température ou aux émanations humides. » (Pichon.)

« Le rhumatisme, dit Cruveilhier, est la maladie de la classe laborieuse de la société : du laboureur, de l'artisan, du militaire, exposés aux intempéries de la saison. »

Les avis des auteurs concernant la fréquence plus grande en certaines saisons sont assez contradictoires. Enriquez et M. P. Weil constatent que « les entrées à l'hôpital pour cette affection sont nombreuses à certains moments tandis qu'elles manquent totalement à d'autres, mais que ces périodes sont variables dans leur date d'apparition. Il sem-

ble qu'il n'y ait pas un mois, inexorablement le même, qui soit toujours particulièrement favorable aux manifestations du rhumatisme articulaire aigu mais que certaines conditions climatériques font qu'à tel ou tel moment de l'année le rhumatisme survient avec une fréquence insolite. » Des statistiques ont été établies en divers pays à des époques semblables et différentes. De leur lecture, il ressort que, quel que soit l'endroit, quel que soit le degré de latitude, l'on doive seulement tenir compte des raisons différenciant les saisons entre elles mais pouvant survenir inopinément, c'est-à-dire des conditions atmosphériques, des variations plus ou moins brusques de température accompagnées ou non de pluies. Ce qui explique que « les cas soient plus nombreux à certaines époques comme c'est la règle pour certaines manifestations rhino-pharyngées, pour les angines en particulier, dont la recrudescence peut d'ailleurs s'observer en même temps. » (Bezançon.)

Cette relation n'a pas échappé à Lombardy qui, dans son étude sur la morbidité dans l'Armée française, de 1862 à 1932, fait remarquer le parallélisme étroit entre la courbe de morbidité des angines et celle du rhumatisme articulaire aigu. Atwater, Rosenow, citent des faits semblables prouvant que les cas de rhumatisme articulaire aigu sont particulièrement fréquents les années où prédominent des infections streptococciques, et tout dernièrement Paul a pu dire :

« *Une bonne année pour le streptocoque hémolytique est une bonne année pour le rhumatisme articulaire aigu.* »

Les facteurs de contagion

On devine aisément toute la portée d'une telle constatation et l'importance que l'on doive attacher à cette angine à streptocoques. Toutes les infections à streptocoques sont, en effet, contagieuses. Ici la contagion revêt un caractère bien particulier : « Il s'agit d'une contagiosité discrète qui ne s'exerce en rien de manière comparable à celle des fièvres éruptives ou de certaines pyrexies. Il est indiscutable que si l'on s'en tient aux méthodes ordinaires, on ne saisit pas la contagiosité de la maladie de Bouillaud, mais on ne voit pas davantage le plus souvent celle de la tuberculose

lorsqu'il s'agit de la tuberculose de l'adulte si on ne s'attache qu'à rechercher des modalités de contagion récente. Ce qui a faussé tout le problème en matière de rhumatisme, tant au point de vue étiologique que pour ce qui est de sa conception générale, c'est la part trop exclusive donnée aux manifestations articulaires qui ne sont, en réalité, qu'un épisode dans le cours de la maladie. Il se poserait pour la maladie de Bouillaud le même problème que pour la méningite cérébro-spinale. Ici, il s'agit indiscutablement de maladie infectieuse et contagieuse mais il est exceptionnel que l'on voie la contagion se produire de méningitique à méningitique; celle-ci devient, par contre, *indiscutable si l'on envisage la rhino-pharyngite initiale* et si l'on accorde aux porteurs de germes le rôle qui leur revient dans la propagation de la maladie. » (Bezançon [3.) La contagion nécessite donc un contact étroit entre les membres d'une même famille, d'une même collectivité, condition que réalisent au mieux deux facteurs qui, le plus souvent, s'intriquent : l'entassement, la pauvreté.

Les relations ne manquent pas, confirmant ce fait, que dans les villes industrielles anglaises la maladie est beaucoup plus fréquente dans les classes laborieuses que dans les milieux aisés. Suivant A. Glover, dans ces villes les enfants appartenant aux classes pauvres sont trente fois plus atteints que les autres. Miller, à Eton, a établi la même comparaison entre les écoliers en général et les pensionnaires huppés de la célèbre Public School dont les portes ne s'ouvrent qu'aux seuls enfants de l'aristocratie et du haut commerce.

J.-R. Paul et P.-A. Leddy constatent aussi cette différence entre les étudiants de l'université de Yale et les autres sujets masculins d'âge correspondant mais d'un rang social moins élevé, habitant la même ville. On conçoit, en effet, qu'apparue dans de mauvaises conditions d'habitation : logis exigus, mal aérés, humides, en un mot malsains, l'affection puisse rapidement se propager d'un sujet à l'autre par l'étroite promiscuité dans laquelle sont astreints de vivre certains ménages d'ouvriers. La plus grande fréquence du rhumatisme articulaire aigu a tout dernièrement été observée à Londres (Lancet [36) parmi les enfants des districts les plus surpeuplés et partant les plus pauvres. Dans son rapport à la Section de Médecine préventive au

congrès du Royal Sanitary Institute, Ryle déclare que, parmi les facteurs intervenant dans le cadre de la pauvreté les habitations humides ont souvent été soupçonnées mais l'entassement avec sa prédisposition bien connue à la contagion par les *gouttelettes de Pflüge* semble devoir être encore plus incriminé. G. Maranon, A. Duque, J. Lopez, Morales (40) affirment à leur tour que le rhumatisme polyarticulaire se transmet, ne se présentant pas seulement sous la forme bruyante d'épidémie telle celle décrite par Grenet, mais, dans la plupart des cas, sous la forme insidieuse, non moins redoutable, de contagion familiale. Ces auteurs reconnaissent aussi la rhino-pharyngite coupable de cette contagion : ils la retrouvent dans 73,1 % des cas.

Les belles observations de contagion, en dehors de toute épidémie, recueillies par notre Maître M. le Professeur Andrieu, semblent prouver de même que le *contact prolongé et immédiat* avec les malades est le fait essentiel nécessaire à cette contagion. « Le plus souvent, la contagion a été facilitée par ce fait que les premiers atteints ont été soignés par ceux qui contractent ensuite le rhumatisme. »

Boudin et Moreau (44) ont récemment publié l'observation d'une femme de 43 ans qui, n'ayant jamais eu de rhumatisme, contracte au contact de sa fille alitée pour une grave atteinte rhumatismale, et qu'elle soigne nuit et jour, un rhumatisme articulaire aigu typique, dont la température à 39°, les arthralgies multiples avec gonflement et œdème, rétrocèdent lentement au salicylate.

Telle autre empruntée à Gouraud (22) mérite d'être aussi mentionnée :

En moins d'un mois, 7 membres d'une famille de 8 personnes vivant en communauté ont été successivement atteints de rhumatisme articulaire aigu : le chef de famille, Dr H..., médecin réputé d'une grande ville de l'Ouest, sa femme et ses enfants, étudiants en médecine.

Sur ces 7 malades, 6 ont présenté une angine préarthropathique.

Ces deux observations nous révèlent suffisamment cette nécessité d'un rapport étroit à la faveur duquel les goutte-

lettes virulentes, projetées au cours de la toux et de l'éternuement, peuvent transmettre la maladie.

Si donc la contagion directe du streptocoque s'effectue par les gouttelettes de Pflüge, des foyers épidémiques peuvent de même se voir chez de jeunes adultes bien soignés mais vivant en promiscuité. En fait, Ryle (54) parle de foyers apparus dans des convois de bateaux et dans des barraques où, hormis l'humidité et le froid, les conditions de vie n'étaient pas défavorables. C'est ainsi, d'ailleurs, que s'expliquent les cas épidémiques observés de temps en temps dans les grandes collectivités, dans les camps militaires, les casernes et tout autre lieu où la population atteint une densité trop élevée. Il suffit, pour s'en convaincre, de se reporter aux statistiques établies dans l'armée par Kelsch en Allemagne, Grenet et Andrieu en France. Les travaux de M. Andrieu accusent « le rhumatisme articulaire aigu d'être l'affection la plus fréquente en milieu militaire, venant au premier rang, même avant les oreillons ou la rougeole qui frappent cependant le soldat d'une façon si sévère. » Une telle morbidité ne semble possible que par le fait d'une transmission interhumaine. Cette notion nous permet de mieux saisir l'évolution des nombreuses épidémies relatées tour à tour par Ch. Fiessenger, Monnier, Grenet, Deluen, Lejeune, Chauvière, Lauret, épidémies à caractères variés : de centres civils ou militaires, urbains ou ruraux, de maisons, de rues ou de quartiers.

Décrite par M. Andrieu, l'une d'elles, devenue classique, révèle très bien les « filiations », le rôle « des contacts interhumains » dans la série des dix-neuf atteintes qu'elle comporta, répartie entre quatre villages pyrénéens très rapprochés.

Qu'il s'agisse donc de cas épidémiques ou de contagion familiale, la contagion directe interhumaine est la seule admissible; minutieusement recherchée, elle éclaire très souvent ces cas sporadiques des milieux ruraux dont on ne saisirait pas toujours très bien les éclosions séparées dans l'espace et dans le temps, cet état endémique des centres urbains d'où fusent de temps à autre de véritables épidémies.

Le caractère de faible contagiosité du rhumatisme articulaire aigu influe sur l'allure des épidémies dont M. Andrieu nous décrit les traits caractéristiques : « Début insidieux, progression peu rapide, faible densité des atteins-

tes, tantôt celles-ci demeurent localisées à un groupement peu étendu (famille, maison), tantôt, comme dans l'épisode pyrénéen signalé plus haut, s'étendent autour du foyer primitif avec lenteur, faisant tache d'huile un peu à la manière de la polyomyélite. Une fois fixée sur un groupe, elle s'y attache avec ténacité pendant des semaines et des mois, procédant parfois par poussées successives. »

Cette série de constatations d'origines variées nous autorise à penser que les cas de rhumatisme apparaissant de temps à autre dans les familles ou les collectivités, sont unis les uns aux autres par le lien invisible que forment certains sujets rhumatisants à formes frustes ou plus simplement des porteurs sains de streptocoques hémolytiques.

Dans de telles conditions, il est inutile de souligner l'intérêt qui s'attache à la pratique systématique des tests de Lancefield-Griffith, dans le but de découvrir le point de départ précis du fléau pour enrayer son extension.

CONCEPTIONS ÉTIOPATHOGÉNIQUES

Si la plupart des auteurs modernes s'accordent à décrire l'angine streptococcique au stade initial de la maladie, leur tâche se complique sérieusement quand il s'agit de démontrer le mécanisme d'action du streptocoque, le processus intime de l'affection. Ce germe est, en effet, des plus banaux, et l'on conçoit difficilement que, s'appuyant sur la succession des faits qu'ils affirment si réguliers, R. P. Watson et S. Rothbard aient avancé l'hypothèse : « L'infection streptococcique conduit au rhumatisme articulaire aigu. » Ceci ne pouvait manquer de soulever une objection : si tel est le processus étiologique du rhumatisme articulaire aigu, comment expliquer, devant la grande fréquence des streptococcies rhino-pharyngées, sa relative rareté? Paul répond à cette troublante question en faisant appel à la notion d'un « état spreptococcique ». D'après lui, les manifestations cliniques qui apparaissent à la suite d'une infection rhino-pharyngée par le streptocoque hémolytique, permettent d'envisager plusieurs cas :

1° Il peut s'agir, tout d'abord, de sujets cliniquement bien portants mais dont la sédimentaion globulaire est particulièrement élevée pendant plusieurs semaines;

2° L'on se trouve, d'autres fois, en présence d'individus fébriles, se plaignant de malaises ou d'un amaigrissement sensible : autant de signes d'une évolutivité;

3° Certaines cardiopathies peuvent, en outre, être révélées au cours d'examens systématiques;

4° Restent enfin les cas de rhumatisme articulaire aigu typique.

La notion de cardiopathie rhumatismale abarticulaire permettant de considérer les sujets du troisième groupe comme des rhumatisants authentiques, autorise à établir de même des relations étroites entre tous les autres groupes qui correspondraient en somme à autant de formes abortives d'une même atteinte rhumatismale. Rantz estime qu'il vaudrait mieux parler alors d'un « état post-streptococcique » que de cardites ou de polyarthrites post-rhumatismales.

A vrai dire, cette interprétation assez séduisante, à première vue, des différentes formes cliniques susceptibles d'apparaître après une infection streptococcique, ne solutionne pas le problème qui concerne bien plus les motifs de cette diversité de réponses au même agent infectieux.

Comment ne pas admettre, à l'examen de ce cas entre autres, de contagion familiale cité par Paul (46) où cinq membres d'une famille de six personnes furent presque simultanément atteints, les uns d'amygdalite ou de rhino-pharyngite, les autres de scarlatine et de rhumatisme articulaire aigu, l'existence d'une prédisposition de terrain d'une susceptiblité tissulaire spécifique?

Le processus viscéral, et surtout les manifestations articulaires qu'il a été impossible d'attribuer à un germe patent, puisque les ponctions se sont montrées négatives, soulèvent bien des hypothèses : les uns incriminent un agent pathogène pour son seul caractère infectieux; d'autres, plus nombreux, ne le font intervenir que dans la mesure où il révèle son activité par des productions spécifiques.

Devant les échecs successifs des expérimentateurs en vue de l'isoler, la présence possible d'un virus filtrable a été invoquée. Nous avons vu plus haut qu'il était difficile d'accréditer une telle théorie en vertu du peu d'affinité mésenchymateuse de la plupart des virus filtrables connus.

On peut évidemment répondre en rendant responsable des manifestations viscérales et articulaires, non pas un germe, mais une association microbienne de deux germes vivant en symbiose. Ainsi s'expliquerait le fait d'avoir réussi à isoler des valvules cardiaques le streptocoque trouvé au cours d'un prélèvement pharyngé antérieur. S'appuyant sur les conclusions de Ramsine et Hauduroy, on pourrait encore concevoir plus simplement le streptocoque hémolytique sous sa forme filtrante momentanée.

Bezançon rappelant l'affinité particulière du streptocoque pour les valvules cardiaques, dans l'endocardite ulcéro-végétante ou dans la maladie d'Osler, émet l'idée que la maladie de Bouillaud traduirait l'atteinte du tissu mésenchymateux par un streptocoque de virulence atténuée, caractère que justifieraient aussi les manifestations articulaires du même genre, si fréquemment rencontrées dans bien des maladies infectieuses.

Pour si satisfaisante qu'elle puisse paraître, tous les auteurs ne partagent pas cette opinion, et ces théories semblent s'effacer devant celles qui fournissent des preuves plus tangibles de l'activité microbienne en accusant certains produits d'origine streptococcique.

Par comparaison avec la scarlatine, ne pourrait-on point admettre que ce germe agit grâce à une toxine particulière, jouissant d'un pouvoir spécifique J. A. H. Brincker (4) rapporte, en effet, les résultats heureux d'expériences récentes qui ont abouti à isoler des streptocoques hémolytiques du groupe A de Lancefield, trois toxines distinctes dont l'intervention explique fort bien le tableau clinique de la scarlatine : l'une agit sur le système nerveux central et provoque des symptômes généraux; les désordres locaux, tels qu'œdème, inflammation des muqueuses, formation d'abcès, relèvent d'une autre toxine; à la troisième, enfin, érythrogène, est due l'éruption caractéristique de la maladie.

On ne peut conclure encore, dans les cas de rhumatisme articulaire aigu, à l'existence d'une toxine streptococcique spécifique des lésions articulaires ou viscérales, mais on ne peut s'empêcher de croire, par analogie, au rôle que jouerait un produit de ce genre.

Les partisans de cette opinion sont moins nombreux que ceux qui en appellent à la seule sensibilisation des

tissus par le streptocoque hémolytique et introduisent une notion d'*allergie*. Le processus, tel qu'ils l'envisagent, apparaît relativement simple : lors de l'angine initiale, le streptocoque β hémolytique du groupe A élabore des produits spécifiques qui, distribués largement dans l'organisme, vont se fixer dans des tissus variés. Par la suite, à l'occasion d'une nouvelle atteinte rhino-pharyngée libératrice de ces mêmes produits, la formation d'anticorps résultant de la première atteinte entraîne une réaction « antigène-anticorps » déclenchant le phénomène rhumatismal et les autres complications non suppurées de la maladie streptococcique. Les auteurs modernes, Rantz et Spinck, Boisvert, Paul, conçoivent ainsi le rôle du streptocoque lors de la première atteinte du rhumatisme ou de ses rechutes.

Swift se basant sur l'absence d'immunité essentielle pour le développement d'une hypersensibilité tissulaire, introduit un facteur d'infection chronique streptococcique. Il pense qu'une infection unique par le streptocoque hémolytique est incapable d'engendrer la maladie et donne, comme argument, la très grande rareté du rhumatisme articulaire aigu chez des enfants de moins de 3 ans qui n'en sont pas moins sujets, pourtant, aux infections streptococciques; ainsi chez un individu déjà sensibilisé à certains produits d'origine streptococcique par une première infection, la répétition multiple de celle-ci entraîne une réaction violente, hyperergique qui signe, en quelque sorte, la création de ce stade pathologique complexe que Rantz appelle « état post-streptococcique ». Cette théorie connaît une certaine vogue car elle a l'avantage de motiver, semble-t-il, certains caractères particuliers à l'affection, se manifestant sur les différents plans : clinique, histologique et nosologique.

Cliniquement, la poussée rhumatismale apparaît, comme tout autre phénomène de sensibilisation, un certains laps de temps après l'apport de l'agent causal. D'autre part, au cours de crises bruyantes mais passagères, l'arthropathie rhumatismale est typique par son aspect fluxionnaire et par l'absence de toute suppuration.

La ressemblance avec certaines réactions allergiques, comme la maladie du Sérum, s'affirme dans le même caractère brutal et transitoire des manifestations articulaires et cutanées communes aux deux affections. D'autre part,

comme dans la maladie du Sérum, la période de latence devient d'autant plus courte que l'agent causal intervient plus fréquemment (Rantz, Boisvert et Spinck).

On retrouve l'expression de cette sensibilisation altérée des tissus aux produits streptococciques sous la forme des nodosités sous-cutanées para-articulaires de Meynet que certains auteurs rapprochent des nodules d'Aschoff.

Du point de vue histologique, les lésions observées n'ont aucune ressemblance avec celles des infections à pyogènes banaux; s'il n'y a pas de suppuration, il n'y a pas non plus de nécrose rappelant la caséification de la tuberculose ou la fonte de la gomme syphilitique. On n'y distingue jamais de lésions ulcéreuses ou végétantes. La caractéristique tissulaire de cette maladie réside dans le nodule d'Aschoff qui représente, en fait, une modalité réactionnelle locale du système réticulo-endothélial. Ces altérations, d'après Bezançon, Delarue, M. P. Weil (2), n'auraient qu'une spécificité pathogénique; elles réaliseraient le type d' « inflammation hyperergique » décrites par Rössl, Gerlach, Roulet. « L'infiltrat rhumatismal précoce, dit Roulet, n'est sans doute qu'une forme de l'infiltrat hyperergique anaphylactique du tissu conjonctivo-vasculaire dans l'organisme sensibilisé. »

Toutefois, la pathogénie d'une telle affectation, dont on ne peut nier la nature inflammatoire devant une hyperinose sanguine aussi prononcée, l'état hyperergique, signé par le nodule d'Aschoff, le caractère récidivant qui se manifeste chaque fois que reparaît l'agent des premières manifestations, comporte encore bien des inconnues; en tête, le mode d'action de ce facteur sensibilisant, en qui les auteurs reconnaîtraient le germe ou l'un de ses produits : toxine ou antigène.

Mais ce ne sont là qu'hypothèses; un seul fait nous paraît digne d'être retenu : l'étroite relation qui existe entre le streptocoque hémolytique et la maladie de Bouillaud dont l'apparition dans l'état post-streptococcique de Rantz est si caractéristique.

De ce fait, les problèmes nosologiques qui troublaient les classiques restent pendants :

— Il est difficile, effectivement, de préciser la place exacte du rhumatisme articulaire aigu par rapport à la scarlatine; le schéma de Paul nous révèle cette étrange

-similitude d'évolution, ce parallélisme assez rigoureux dans l'apparition de deux angines bactériologiquement identiques, suivies après une période d'environ vingt-cinq jours des mêmes manifestations articulaires ou viscérales, parallélisme que vient rompre seulement l'élément éruptif : le rasch de la scarlatine lié à un contingent antigénique particulier : la toxine érythrogène.

— Il n'est guère plus aisé, sur le plan étiopathogénique, de différencier le rhumatisme articulaire aigu de la polyarthrite chronique évolutive que l'opinion générale anglo-saxonne fait dériver d'une infection streptococcique focale à point de départ bucco-pharyngé, ce qui pourrait sans doute expliquer certaines parentés entre ces deux affections mais ne permet pas de pousser plus loin la comparaison car elles se révèlent le plus souvent fort différentes dans leurs manifestations cliniques.

— L'on se heurte aux mêmes difficultés dans l'interprétation de l'endocardite maligne à marche lente d'Osler et de ses rapports avec la maladie de Bouillaud; celle-ci réalise, en effet, le plus souvent, un tableau de septicémie à streptocoques venue se greffer, sans qu'en apparaisse la raison, sur une cardiopathie rhumatismale existante. S'agit-il de l'exagération du processus primitif ou d'une nouvelle maladie? En faveur de cette dernière hypothèse serait l'action efficace de la pénicilline sur les signes septicémiques de la maladie d'Osler dont le tableau clinique modifié évoque, dès lors, étrangement, un rhumatisme cardiaque évolutif.

En définitive, si l'on considère, d'une part, la diversité des hypothèses avancées pour expliquer le mode d'action du streptocoque dans la genèse du rhumatisme articulaire aigu, d'autre part l'impossiblité où l'on se trouve de fournir, sur le plan pathogénique, les raisons permettant d'isoler nettement le rhumatisme articulaire aigu des trois affections précédemment citées, l'on conçoit qu'il soit malaisé de soutenir la thèse streptococcique du rhumatisme articulaire aigu.

Cependant, bien que le doute plane encore sur l'intervention d'un streptocoque banal dans les manifestations cliniques et viscérales du rhumatisme articulaire aigu, un fait reste certain : son rôle dans l'apparition de la rhino-pharyngite initiale.

On peut donc prévoir, dès à présent, les conséquences thérapeutiques qui découleront de ces constatations : brillante sur l'angine du début, la thérapeutique antistreptococcique risque de ne pas se révéler aussi efficace dans la lutte contre la crise rhumatismale elle-même.

DEUXIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE

Nous ne saurions envisager l'étude du traitement classique de la maladie de Bouillaud sans nous écarter de notre sujet puisque l'utilisation du salicylate préconisée par Germain Sée en 1877, suivant une méthode dont la valeur a été consacrée par l'adoption universelle, ne répond nullement au traitement que la nature vraisemblablement streptococcique de la maladie laisserait supposer.

Coburn, cependant, partisan de la théorie allergique du rhumatisme articulaire aigu, s'il reconnaît la carence en moyens capables d'enrayer la production d'antigènes par l'agent microbien, attribue au salicylate la faculté d'empêcher la précipitation des antigènes par les anticorps.

Considéré en France comme le médicament spécifique du rhumatisme articulaire aigu, le salicylate de soude reste, par son double rôle analgésique et antipyrétique, l'agent antirhumatismal de choix, et si son efficacité contre les manifestations viscérales prête encore à discussion, son action sur le syndrome articulaire est, elle, indéniable.

Cependant, il faut bien avouer que cette médication, si brillante soit-elle, ne repose que sur des bases purement empiriques. Elle n'en garde pas moins une valeur pratique incontestable puisque, jusqu'à présent, toutes les tentatives en vue d'un traitement pathogénique se sont révélées inefficaces. Rothbard et Watson font très justement remarquer d'ailleurs que les salicylates et les drogues chimiques (néosyncophène, pyramidon) paraissent agir sur les tissus en modifiant leur réponse à cet agent nocif encore inconnu et non directement à ce germe qui, pour eux, est l'agent causal : le streptocoque hémolytique.

Néanmoins, étant donné les faits cliniques et épidémiologiques que nous avons rapportés, tendant tous à faire jouer au streptocoque un rôle important sinon dans le déterminisme même de la maladie, du moins dans le processus infectieux qui paraît la déclencher, il nous semble logique d'étudier, de façon plus précise, les médications antistreptococciques dans la thérapeutique du rhumatisme articulaire aigu.

LA SÉROTHÉRAPIE ANTISTREPTOCOCCIQUE

La sérothérapie spécifique a déjà été proposée lors des premières hypothèses faisant intervenir un streptocoque comme agent déterminant de la maladie. Elle n'a pas eu les succès qu'on attendait d'elle.

Devant la faveur de la théorie streptococcique outre-Atlantique, cette méthode a été reprise par certains auteurs; cependant Swift (60), dans une revue générale sur le traitement du rhumatisme articulaire aigu parue en 1942, conclut que, non seulement cette thérapeutique est inefficace, mais que, dans certains cas, elle aurait même un effet nocif.

Les notions que nous avons exposées concernant la bactériologie des streptocoques et l'étude des souches isolées chez des rhumatisants, nous permettent, dans une certaine mesure, de comprendre les raisons de cet échec.

— D'une part, comme il n'y a pas un streptocoque spécifique du rhumatisme articulaire aigu, mais un grand nombre de types antigéniques en cause dans cette maladie, comme d'ailleurs dans toute streptococcie humaine, il faudrait, pour bien faire, utiliser soit un sérum polyvalent suffisamment puissant, soit le sérum spécifique correspondant au type sérologique en cause.

— D'autre part, il semble, en général, que la sérothérapie montre son maximum d'efficacité dans le traitement des toxi-infections; or, si une toxine streptococcique joue peut-être un rôle dans la maladie de Bouillaud, il ne s'agit là, pour le moment, que d'une hypothèse qu'aucun fait biologique précis n'a encore permis de confirmer.

LA SULFAMIDOTHÉRAPIE

L'avènement des sulfamides voit s'ouvrir une ère nouvelle dans l'histoire de la thérapeutique antiifectieuse. On espère beaucoup des sulfamides et ceci essentiellement parce que médication antiinfectieuse puissante et polyvalente, les sulfamides ont un effet particulièrement marqué à l'égard des streptocoques. Dans ce domaine aussi, les espoirs ont été déçus, sauf dans certaines formes subaiguës ou chroniques infectieuses on n'a signalé que des échecs.

Swift, Jones, Forster, Miller, Warren, Rantz, Gubner et Szucs (26) Rosenberg, et tant d'autres, pour ne citer que les auteurs anglo-saxons, sont unanimes sur ce point.

L'utilisation des sulfamides ne serait pas d'ailleurs sans présenter un réel danger s'il faut en croire G. F. Fashena quand il affirme que les sulfamides n'exercent aucune action curative. sur le rhumatisme articulaire aigu et que certains cas légers montrent même une aggravation par la sulfamidothérapie; R. Struthers (56) est encore plus sévère qui, pendant la phase active de l'infection rhumatismale, en contre-indique formellement l'administration car elle peut être *très dangereuse*. Depuis les travaux de Swift, Moen et Hierst, il est bien établi pour Rothbard et Watson que les sulfamides, efficaces contre certaines infections à streptocoques hémolytiques, n'ont aucune influence bénéfique sur le rhumatisme articulaire aigu, mais souvent en aggravent les symptômes si elles sont administrées pendant la phase active de la maladie.

Si nous opposons à la fougue chimiothérapique des Américains la prudence thérapeutique des cliniciens français, nous devons faire remarquer que les dérivés sulfamidés sont des toxiques, notamment pour le tissu réticuloendothélial et le sytème hémato-poïétique. La prudence clinique la plus élémentaire, en face d'une thérapeutique qui risque d'être toxique et dont l'efficacité est loin d'être démontrée, impose l'abstention.

La chimiothérapie antiinfectieuse est donc loin d'avoir

donné ce qu'on en attendait si nous comparons l'activité incontestable des sulfamides dans certaines streptococcies comme l'érysipèle ou même certaines septicémies à streptocoques hémolytiques avec leur inefficacité unanimement reconnue dans la maladie de Bouillaud. Nous devons souligner qu'il y a là un fait assez contradictoire et qui pourrait, dans une certaine mesure, nous permettre de douter du rôle du streptocoque dans le rhumatisme articulaire aigu déclaré.

LA PÉNICILLOTHÉRAPIE

De quel médicament pouvait-on désormais attendre un résultat favorable, puisque les sulfamides, le meilleur agent connu, n'avait donné que des déceptions? La découverte et l'utilisation en thérapeutique antiinfectieuse de la pénicilline, puissant antibiotique pratiquement inoffensif aux doses usuelles, devait permettre de reconsidérer la question en envisageant l'action de cette médication antistreptococcique dans la maladie de Bouillaud.

De nombreuses recherches ont, en effet, prouvé que la pénicilline, *in vivo*, dans le traitement des infections humaines, se révèle d'une efficacité parallèle à son action *in vivo* contre les mêmes agents pathogènes. Si donc la persistance des signes du rhumatisme articulaire aigu est due à la persistance du streptocoque hémolytique dans les tissus du malade, on peut s'attendre à ce que la pénicilline qui joint à l'action bactério-statique des sulfamides sur un germe en voie de multiplication un pouvoir bactériologique considérable, modifie favorablement l'évolution de la maladie.

A sa phase active, la maladie est traitée de façon différente selon les auteurs. Chacun administre la pénicilline à sa manière : seule ou associée à la médication salicylée, suivant diverses modalités. Les avis concernant les résultats obtenus sont loin d'être unanimes. Il ressort cependant d'un ensemble d'observations recueillies que, seule ou associée, la pénicilline paraît impuissante à juguler une crise de rhumatisme articulaire aigu *dans sa forme typique à son*

stade initial; et si de rares auteurs, plus heureux, peuvent enregistrer une réussite apparente, très nombreux, par contre, sont ceux dont tous les efforts ont été vains.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Ne pouvant fournir qu'une seule observation due à l'obligeance de notre Maître M. le Professeur Andrieu, notre contribution à cette étude ne saurait être que fort modeste. Mais il nous a paru d'un certain intérêt de grouper ici quelques observations récemment publiées à seule fin d'en tirer, dans la mesure du possible, des déductions thérapeutiques.

Coste, Auquier et Nehlil (10), rapportant trois cas de rhumatisme articulaire aigu traités par la pénicilline, confessent trois échecs qui viennent, encore une fois, confirmer les résultats acquis jusqu'à ce jour, en de telles circonstances.

Toutefois, un de leurs malades ayant reçu une forte dose de pénicilline pendant quatorze jours (10 millions d'U. O.), semble avoir présenté une amélioration de son état général et articulaire.

Il serait, cependant fort osé, disent-ils, d'en tirer une conclusion favorable à l'emploi de la pénicilline dans les *formes typiques* de la maladie de Bouillaud.

Le pénicilline, par contre, conserve toute sa valeur et présente même un intérêt majeur dans le traitement des rhumatismes infectieux : post-angineux, post-grippaux, rhumatisme scarlatin et certains rhumatismes dus à l'infection dentaire (11, 38).

Nous retrouvons des constatations analogues dans la littérature américaine. R. F. Watson, S. Rothbard et F. Swift (70) ont, eux aussi, devant les précédents échecs des sulfamides, tenté de les remplacer par la pénicilline. Mais leur choix était amplement motivé; il reposait sur des constatations bactériologiques de première importance. L'on sait, en effet, depuis les remarquables travaux de Watson (69) que pour tuer 1.000 à 10.000 bactéries, les souches des groupes A. C. G. H. ou L exigent des concentrations de 0.0078 à 0.0313 U.O. de pénicilline par centimètre cube. D'autre part, la pousse de toutes les souches du groupe A est complètement inhibée par 0.0156 U.O., ce

qui correspond à un taux très faible, à une pénicillinosensibilité importante, de l'ordre, par exemple, de celle du staphylocoque étalon. On pouvait donc s'attendre à ce que, dans des infections par les souches du groupe A, C, la pénicilline agisse parfaitement puisque ces souches sont sensibles à des concentrations pouvant être facilement maintenues, soit localement, soit dans la circulation générale :

Ainsi donc Watson, Rothbard et Swift traitent à la pénicilline, pendant deux semaines, 8 jeunes gens, rhumatisants typiques, avec tous les signes classiques rencontrés en pareil cas : température relativement élevée, polyarthrite...

On suspend le salicylate de soude et toute autre drogue antirhumatismale. Les modifications cliniques, la formule leucocytaire, la sédimentation globulaire sont notées à intervalles réguliers, de même que sont pratiqués des prélèvements naso-pharyngés, des électro-cardiogrammes, des radiographies thoraciques. Une fois par semaine, on recherche les taux sanguins d'antifibrinolysine et d'antistreptolysine, ainsi que le taux de pénicillinémie.

La pénicilline est administrée à ces malades selon diverses modalités :

— Pendant deux semaines : 2 malades reçoivent pendant la journée des injections intra-veineuses de 40.000 U. O, chacune toutes les trois heures et, pendant la nuit, des injections intramusculaires de 25.000 U. O. toutes les quatre heures.

— Les autres rhumatisants sont traités de façon identique pendant la première semaine, sauf dans un cas où l'injection intra-veineuse ne fut que de 25.000 U. O., ensuite par pénicillinothérapie intra-veineuse toutes les trois heures, de 9 heures à 24 heures.

— Enfin, pour les 2 derniers, on institue la perfusion intraveineuse continue durant les sept premiers jours, à raison de 35 à 40 gouttes par minute, d'une solution d'eau distillée glucosée à 5 % ou de sérum physiologique renfermant 35.500 U/500 cc.; la deuxième semaine étant réservée à des injections de trois heures en trois heures, s'échelonnant de 9 heures à 24 heures.

En résumé donc, la dose totale de pénicilline administrée varie de 1 million 975.000 U.O. à 3 millions 470.000 U.O. et sur 8 malades, 7 reçoivent plus de 3 millions.

Les 8 cas ainsi traités représentent autant d'échecs.

Et cependant toutes les mesures avaient été prises, toutes les conditions respectées, pour rendre un tel traitement efficace :

— L'analyse du sang révèle une pénicillinémie de l'ordre de 0,030 à 0,62, taux nettement supérieur au taux de pénicillino-

sensibilité des streptocoques β hémolytiques du groupe A isolés des prélèvements pharyngés qui n'est que de 0,015.

— On a pu noter, en outre, que, positives lors de l'hospitalisation de ces jeunes gens, les six mêmes cultures naso-pharyngées se montrent rapidement négatives après pénicillinothérapie et restent négatives après cessation du traitement. (Mais les auteurs font remarquer que les streptocoques peuvent fort bien persister dans les tissus profonds comme les ganglions lymphatiques cervicaux)...

— Enfin, la courbe des taux d'antistreptolysine et d'antifibrinolysine est typiquement celle d'un rhumatisme articulaire aigu abandonné à lui-même. Les taux montés lentement restent élevés pendant plusieurs mois.

En dernière hypothèse, les auteurs pensent que chez de tels sujets ayant pourtant reçu des doses de pénicilline suffisantes pour éliminer ces germes des muqueuses, la persistance des streptocoques β hémolytiques du groupe A au niveau de foyers profonds inaccessibles pourrait expliquer théoriquement la persistance de l'activité rhumatismale.

De toute façon, on ne pouvait fournir plus éclatante preuve de l'inefficacité de la pénicilline comme agent antirhumatismal lorsqu'elle est administrée à l'exclusion de toute autre médication.

Rosenberg n'obtint pas d'autre succès chez cinq de ses malades qui reçurent toutes les trois heures 20.000 U.O. de pénicilline intra-musculaire, soit au total 1 million d'U.O.

Aucune des observations qui précèdent ne signale quelque accident que ce soit imputable à la pénicilline elle-même ou à son mode d'utilisation. Par contre, Forster, Mc. Eachern, Miller (18), déclarent que sur trente-huit cas traités, un seul succès absolument redevable à la pénicilline ne put être enregistré et qu'on eut même le regret de constater des aggravations. Ces auteurs décrivent en détail la façon systématique dont a été conduit l'essai thérapeutique dans les différents cas. Nous n'en retraçons que les grandes lignes :

Trois installations de l'Armée de l'Air ont été choisies dans des zones géographiques différentes, particulièrement favorables à l'éclosion du rhumatisme articulaire aigu. On choisit, pour la pénicillothérapie des sujets présentant un rhumatisme articulaire

aigu typique. On élimine ceux qui ont reçu antérieurement du salicylate ou des sulfamides. Quelques-uns sont traités sitôt le diagnostic porté, les autres après deux ou trois jours d'observation. Des ensemencements de gorge sont faits à intervalles réguliers dans la majorité des cas.

La pénicilline est administrée en injections intra-musculaires de 25.000 U. O., toutes les trois heures, durant cinq jours consécutifs; quantité double, en somme, de celle habituellement suffisante dans une infection à streptocoques β hémolytiques.

Sur 38 malades, 19 ne présentent aucune modification, 18 présentent une aggravation et 1 une amélioration.

La majorité des observateurs pense que la péniciline a joué un rôle dans les aggravations notées, mais on ne peut éliminer la possibilité toutefois d'une évolution naturelle de la maladie non traitée. Le seul cas dans lequel apparaît une amélioration à la suite de la pénicillothérapie peut, de même, représenter une rémission spontanée assez fréquente dans la forme monocyclique de la maladie.

Dans 19 cas, les ensemencements de gorge lors de l'hospitalisation ont révélé la présence de streptocoques hémolytiques du groupe A. Dans tous les cas, les cultures deviennent négatives pendant le traitement. 7 sujets sont suivis, sur lesquels on pratique des ensemencements de gorge en série. Chez l'un d'eux, la culture redevient positive avant la fin du traitement, chez un autre deux jours après. Chez les 5 autres, les cultures redeviennent positives cinq semaines après la fin de la pénicillothérapie. Les streptocoques hémolytiques identifiés, à ce moment-là, chez ces 5 sujets appartiennent à des types différents de ceux identifiés lors de l'examen initial.

En plus de ces cas dans lesquels fut étudié l'effet thérapeutique de la pénicilline sur le rhumatisme déclaré, on a observé deux malades qui ont manifesté des signes de rhumatisme articulaire aigu alors qu'on les traitait à la pénicilline pour des infections graves à streptocoques hémolytiques du groupe A.

Il apparaît donc évident que *la pénicilline n'exerce aucune influence heureuse sur le rhumatisme articulaire aigu lorsqu'elle est donnée après l'installation de l'infection à streptocoque hémolytique qui, visiblement, déclanche la maladie.*

De telles constatations ne sont certes pas en faveur de la pénicillothérapie mais doit-on les considérer comme une charge accablante contre cette pratique? L'administration de l'antibiotique n'a pas modifié le cours de la maladie, mais peut-on l'accuser d'être à l'origine d'une complication? De cet agent antibactérien, l'absence de nocivité uni-

versellement reconnue nous pousse plutôt à croire, à l'instar de certains cliniciens, que son défaut même de pouvoir antirhumatismal laisse la maladie évoluer vers une aggravation naturelle. Nous ne saurions d'ailleurs, face à des résultats favorables enregistrés dans des services hospitaliers français à l'occasion de certaines formes bien précises de maladie de Bouillaud, nier systématiquement à la pénicilline toute valeur dans le rhumatisme articulaire aigu.

Il existe, en effet, des cas où, devant l'impuissance du salicylate à arrêter la crise, une médication pénicillinée qui, isolée, s'avérait vaine, semble avoir joué un rôle efficace par association avec la première drogue utilisée. C'est là du moins l'idée qui se dégage des constatations faites chez leurs malades par certains auteurs, en particulier par notre Maître M. le Professeur Andrieu, dont nous rapportons ici, intégralement, une intéressante observation :

M. B... est un homme de 33 ans, de très bonne santé habituelle, de structure athlétique : il a d'ailleurs été champion olympique. Son passé pathologique est assez restreint, mais nous relevons cependant, en 1938, après une chute de cheval, une violente contusion lombaire ayant déterminé une hématurie suivie d'une néphrite albumineuse persistante jusqu'en 1940.

En 1943, gonococcie guérie par les sulfamides.

En 1946, angine simple en avril, suivie d'une albuminurie; celle-ci cède assez vite après une cure à Saint-Nectaire.

C'est dans le courant de janvier 1947 que nous avons été appelé à voir ce malade.

Vers le 20 janvier, le malade fait une angine érythémateuse sans fièvre, mais avec lassitude profonde; elle cède au bout d'une semaine. Le 30 janvier, apparaissent subitement de violentes fluxions articulaires, en même temps que la température s'élève à 39° 9 et que s'installe une abondante sudation.

Les deux genoux sont d'abord atteints, puis successivement les coudes, les épaules, plus tardivement les petites articulations des mains et des doigts : toutes atteintes mobiles et fluxionnaires.

On note une albuminurie discrète une tension à 14,5 — 8 (Vaquez) et une asthénie profonde.

Dès le début est institué le traitement salicylé avec 6 gr. per os et 3 gr. intra-veineux, avec les précautions d'usage. La température est nettement influencée les quatre premiers jours, puis elle se stabilise entre 37° 8 et 38° 5, laissant au malade de nouvelles poussées articulaires, sans cédation nette. L'albuminurie persiste.

On tente une réactivation de l'action du salicylate par le vaccin de de Bertrand, puis de l'hyposulfite, sans résultats appréciables.

L'antipyrine ne donne pas non plus de modifications, tant de la courbe thermique que des poussées fluxionnaires.

Le 21 février, après vingt-six jours de maladie, le bilan clinique s'établit ainsi :

— Malade pâle et fatigué dont la température est à 38° 2, poussée fluxionnaire à la main, au poignet gauche, au coude gauche, au poignet droit.

Persistance de frottements pleuraux à la partie moyenne du poumon gauche.

Léger souffle systolique apexien sans propagation. Pouls à 94, Tension artérielle (Vaquez) 11,5 — 7.

La diurèse est bonne : 1 litre 3/4 par jour.

Persistance d'une albuminurie à 0,75 o/oo avec, dans le culot urinaire, quelques hématies et cylindres granuleux. Urée sanguine 0,55 o/oo.

L'hémogramme est le suivant :

Polynucléaires	neutrophiles.....	74
—	éosinophiles.....	2
—	lymphocytes.....	24

Réaction de Wassermann négative.

Gono-réaction négative.

Le traitement est ainsi conduit :

— Pénicillothérapie : 20.000 U. O. toutes les trois heures.
— Salicylate intra-veineux : 4 gr. par jour.
— Salicylate per os : 6 gr. par jour.

Très lentement, mais très régulièrement, les phénomènes phlegmasiques articulaires rétrocèdent, la température se stabilise et descend à 37°. Mais le traitement est continué pendant dix-huit jours et nécessite 2 millions 900.000 U. O. de pénicilline.

Le malade sort du service entièrement guéri, le 15 mars, sans aucun signe clinique (électro-cardiogramme normal), mais il présente des traces d'albumine dans les urines et une azotémie à 0,45.

Tels sont les faits. Ils nous montrent que dans les formes traînantes de la maladie de Bouillaud, où le salicylate seul paraît inactif, son association avec la pénicilline a une action plus intense.

Cette association heureuse de la pénicilline et du salycylate a aussi été notée par Mattei, Audier, Tristani et

Rocher (42 et 43) comme en témoignent leurs observations. Ceux-ci reconnaissent, avant tout, que les manifestations articulaires ou cardiaques, la courbe fébrile de la maladie de Bouillaud, ne sont pas influencées par la pénicilline. Le salicylate est le seul agent généralement efficace en ce domaine. Mais, dans certaines formes graves de la maladie de Bouillaud : formes malignes d'emblée, formes prolongées à rechutes, son action est malheureusement trop souvent incomplète. Mattei et ses collaborateurs ayant obtenu quelques résultats heureux dans des cardiopathies fébriles indéterminées par la cure mixte « salicylate-pénicilline » étendent aujourd'hui ce traitement à des formes patentes de rhumatisme articulaire aigu.

Nous avons jugé que, vu la controverse actuellement engagée au sujet de ce mode thérapeutique, il ne pouvait être qu'utile d'exposer en détail les données de ce problème et d'essayer d'en fournir une solution satisfaisante.

OBSERVATIONS (Mattei)

Ces auteurs rassemblent en un premier premier groupe:

Deux crises initiales de rhumatisme articulaire aigu francs, sans grave atteinte cardiaque.

Observation I

Jeune malade de 23 ans, hospitalisé le 29 janvier 1946 pour rhumatisme articulaire aigu évoluant depuis vingt jours avec fièvre. C'est la première crise qu'il présente. Il n'a pris de salicylate que depuis la veille. Pas d'atteinte cardiaque.

Le salicylate de soude aux doses progressives de 8, 10, 11, 12, 13 grammes per os pendant dix jours fut inactif; on descend à 6 grammes et on ajoute 1 gr. par voie veineuse. La fièvre cède en partie pendant quelques jours puis elle remonte malgré le salicylate.

Le 14 février, on prescrit 400.000 U. O. par jour de pénicilline tout en continuant le traitement salicylé.

La courbe fébrile s'abaisse et redevient tout à fait normale à partir du 7 mars.

Observation II

Jeune femme de 28 ans, hospitalisée le 28 mai 1946, pour une crise de rhumatisme polyarticulaire aigu fébrile, survenu après une angine. Elle a été traitée, chez elle, par du salicylate à raison de 10 gr. per os et 1 gr. intra-veineux pendant huit jours. La fièvre persiste entre 38° et 39°5.

Dès son arrivée à l'hôpital, on institue un traitement mixte : salicylate 6 à 8 gr. par 24 heures, pénicilline 400.000 unités.

La fièvre diminue. On suspend le salicylate, la courbe fait un clocher. On redonne 8 gr. de salicylate, tout en continuant la pénicilline. La courbe s'abaisse vers 37° 6 le soir. On arrête à nouveau le traitement pendant 48 heures, alors la température remonte à 39°.

On reprend l'association pénicilline-salicylate et la fièvre cède peu à peu.

Pendant toute cette évolution, on a constaté l'apparition d'un léger souffle apexien à irradiation axillaire; il disparaît vers la fin du séjour hospitalier, qui dura jusqu'au 12 juillet 1946.

A la sortie, la malade était complètement apyrétique depuis plus de deux semaines.

Dans deux cas de rhumatisme articulaire aigu franc récent, cédant mal à la thérapeutique usuelle, le traitement mixte salicylo-pénicillé a été plus actif que chacun de ses éléments. Le salicylate isolé n'avait qu'une action insuffisante, la pénicilline n'ayant aucune action nette lorsqu'elle fut administrée seule.

Le rôle de la pénicilline dans ce complexe thérapeutique semble assez difficile à expliquer. D'aucuns l'attribuent à la possibilité d'une action biologique de mordançage vis-à-vis du salicylate. Ce ne sont là toutefois que des hypothèses qu'il n'apparaît pas aisé de vérifier.

Mattei, Audier, traitent de même des formes de *rhumatisme aigu compliqué, cette fois, d'atteinte cardiaque grave.* La localisation cardiaque est différente dans les deux cas.

Observation III

Myopéricardite : M..., 31 ans, hospitalisé pour état fébrile et dyspnée. Il y a huit jours, ce malade a eu quelques douleurs articulaires sans tuméfaction nette; pas d'angine; la fièvre est montée progressivement, la dyspnée apparaît. La température

oscille entre 38° 9 et 39° 9 le jour de son entrée. Polypnée marquée.

On prescrit la pénicilline : 400.000 U. O. et du salicylate : 4 gr. per os.

La température persiste, la dyspnée aussi. Une ponction péricardique ramène 3 cc. de liquide sanguinolent. On augmente la dose de salicylate : 6 gr. per os et 1 gr. intra-veineux, puis 8 gr. per os et 2 gr. intra-veineux.

On note alors une défervescence. La dyspnée diminue, le frottement péricardique s'estompe, mais apparition d'un bruit de galop, d'où injection intra-veineuse d'ouabaïne (1/4 de mmgr. par jour). On cesse la pénicilline et on augmente le salicylate : la température remonte à 38°-38° 4.

On reprend la pénicilline : la température redevient sub-normale. Il y eut une nouvelle rechute fébrile fin janvier avec apparition d'un souffle systolique apexien.

La reprise du traitement salicylo-pénicillé ramenant l'apyrexie qui se maintient depuis. Le souffle a disparu.

Ce malade a présenté un rhumatisme cardiaque grave avec localisation articulaire minime. L'association thérapeutique pénicilline-salicylate a donné un excellent résultat. Là le salicylate a joué un rôle essentiel puisque l'action antithermique ne fut réelle qu'à partir du moment où on augmenta la dose de ce médicament. Mais l'appoint de pénicilline n'est pas négligeable car l'apyrexie ne put être réalisée en son absence.

Observation IV

Endomyocardite : Jeune F. R..., 14 ans, souffre depuis trois mois d'une insuffisance cardiaque fébrile avec épanchement pleural droit à la suite d'un épisode arthralgique modéré au genou droit.

L'association salicylate-pénicilline a amené l'apyrexie en dix jours. Mais il y eut des rechutes thermiques dès que l'on cessait le traitement salicylé. L'insuffisance cardiaque a disparu ainsi que la fièvre. Il persiste un double souffle aortique.

Ces auteurs essaient aussi l'association salicylate-pénicilline dans *deux cas de rhumatisme cardiaque secondairement évolutif :*

Observation V

Jeune femme de 29 ans, entrée pour état fébrile persistant avec arthralgie, avait présenté les mêmes symptômes trois ans auparavant, à la suite desquels on avait constaté un souffle cardiaque. Cette fois-ci, l'atteinte paraît plus grave, car crise dyspnéique de type œdème aigu. On note à l'examen : un souffle apexien holosystolique de la congestion de bases et une température à 38° 5-39°. Au cours du séjour hospitalier, la malade présente deux autres crises d'œdème aigu : on lui donne de l'ouabaïne (1/4 mmgr.) et 400.000 U. O. de pénicilline. De plus, 8 gr. de salicylate per os, remplacés plus tard par 1 gr. d'intra-veineux.

La température redevient normale en six jours et les signes d'insuffisance cardiaque ont disparu.

Il s'agissait bien d'une récidive grave d'un rhumatisme cardiaque, sur laquelle la cure mixte a agi avec une grande netteté.

Observation VI

L'effet de la cure mixte est ici nul, quoiqu'il y ait eu baisse de la température; le malade meurt en asystolie. « Ces formes cliniques sont graves, d'une part à cause de l'élément inflammatoire persistant, difficilement réductible par le salicylate, mais surtout parce que le myocarde est profondément atteint ».

Deux observations récentes et fort détaillées, présentées par MM. René Moreau et G. Boudin à la séance du 10 octobre 1947 de la Société médicale des Hôpitaux de Paris, viennent confirmer l'opinion des auteurs marseillais. Il s'agit de deux malades atteintes de pancardite rhumatismale sur lesquelles un traitement salicylé intensif restait inactif. La guérison survint dans les deux cas après adjonction au traitement précédent de très fortes doses de pénicilline :

Observation I (résumée)

Une jeune fille de 15 ans (Mlle Sou...), trois semaines après une angine avec éruption et desquamation, qui a probablement été une forme fruste de scarlatine, fait une crise de rhumatisme articulaire aigu, la seconde de son existence, d'apparence rapidement sévère, avec épanchement pleural et signes nets de pancardite. Le salicylate — même pris par suite d'une erreur de calcul, aux doses énormes de 24 gr. par jour, pendant une semaine,

en plus de 2 gr. intra-veineux quotidiens — a comme seule action de faire disparaître les arthrites, mais reste inactif sur la fièvre et les manifestations cardiaques. La pénicilline, seule ou associée au salicylate, reste sans effet à la dose de 300.000 U. O. par jour. Pensant à la possibilité d'une greffe endocarditique infectieuse, la dose quotidienne de pénicilline est portée à 800.000 U. O., celle du salicylate per os à 14 grammes.

Cette association de fortes doses de pénicilline et de salicylate a une action spectaculaire : la malade guérit très rapidement et peut bientôt mener une existence normale et faire du sport.

Observation II (résumée)

Une jeune fille de 15 ans (Mlle Bod...) fait, quinze jours après un panaris, une crise de rhumatisme articulaire aigu, la seconde de son existence, rapidement grave par l'intensité des manifestations cardiaques et pulmonaires. Le traitement salicylé reste sans action; il est suspendu et remplacé sans plus d'effet par 5 gr. de thiazomide et 400.000 U. O. de pénicilline par jour.

La guérison ne sera obtenue qu'après avoir institué un nouveau traitement comportant : 1 million d'U. O. par jour de pénicilline, en même temps qu'une perfusion intra-veineuse de 8 gr. de salicylate, à laquelle on substituera, par la suite, des prises buccales quotidiennes de 12 grammes.

Les antécédents rhumatismaux, la polyarthrite fébrile, les épanchements pleuraux, la cardiopathie évolutive à type de pancardite permettent de porter chez ces deux malades le diagnostic de maladie de Bouillaud. Et cependant les auteurs prescrivant de si fortes doses de pénicilline avaient, comme arrière-pensée, que sur une cardiopathie rhumatismale antérieure, une endocardite infectieuse était venue se greffer à la suite de la scarlatine ou du panaris. Or, ils n'ont jamais trouvé en faveur de cette endocardite infectieuse secondaire le moindre signe clinique ou biologique : ni splénomégalie, ni purpura, ni signes urinaires, et des hémocultures constamment négatives. Il s'agit donc bien de formes malignes de la maladie de Bouillaud.

Le salicylate, sans effet sur la fièvre et les manifestations viscérales, s'est révélé actif sur les arthrites qui disparaissaient immédiatement mais reparaissaient dès qu'on le supprimait.

Quant à la pénicilline, il a fallu l'associer à hautes

doses à la médication salicylée pour obtenir un résultat satisfaisant. Seule, elle était inefficace.

Les auteurs, devant ce fait troublant, émettent l'hypothèse d'une association microbienne où un germe serait sensible à la pénicilline qui permettrait ainsi le mordançage du salicylate sur le rhumatisme.

Accompli avec une arrière-pensée, le geste de Moreau et Boudin est vivement conseillé par Mattei et Audier dans les formes de maladie de Bouillaud plus ou moins intriquées d'endocardite maligne à marche lente d'Osler car, dans cette lutte séparée contre deux facteurs étiologiques, la pénicilline doit se montrer toute puissante. Ils prennent deux exemples :

— Le premier concerne une endocardite maligne avérée avec hémoculture parfois positive; si la pénicilline est sans action sur la température en présence d'arthralgies nettes, la cure mixte doit donner d'excellents résultats.

— Le deuxième, qui n'est autre qu'un rhumatisme cardiaque à évolution lente, doit aussi bénéficier de cette même cure mixte dès qu'apparaissent des signes anormaux tels que : splénomégalie marquée, localisations vasculaires.

D'après eux, ces formes intriquées sont beaucoup plus fréquentes qu'il n'est classique de le dire. Bien des formes arthralgiques, des formes asystoliques de maladie d'Osler et de rhumatisme cardiaque malin sont à étiologie mixte.

Une observation du Docteur Marchal (41) semble fournir un témoignage de valeur en faveur de l'opinion émise par les membres de l'Ecole marseillaise :

Il s'agit d'un malade âgé de 40 ans, atteint de rhumatisme cardiaque évolutif, que le docteur Marchal traite au salicylate de soude et à la pénicilline. Alors qu'une insuffisance aortique préexistait de longue date, au cours d'une évolution arthralgique et fébrile, apparaît un souffle holosystolique de la pointe, avec irradiation axillaire. Le traitement salicylé (per os et par voie intraveineuse), renforcé par les injections intra-veineuses de collobiase de soufre, reste inactif.

Malgré les résultats négatifs de l'hémoculture, Georges Marchal remplace immédiatement cette médication par une cure de pénicilline (600.000 unités par 24 heures), ce qui amène, en trois jours, la disparition de la poussée rhumatismale. Devant ce résul-

tat, il arrête l'administration de la pénicilline au bout d'une semaine.

Un mois plus tard, une nouvelle poussée évolutive de rhumatisme cardiaque résiste encore au traitement salicylé, alors qu'elle est jugulée en quatre jours par une courte série de pénicilline (400.000 unités par 24 heures).

Trois semaines plus tard, une récidive de rhumatisme cardiaque fébrile, avec forte dyspnée, se montre une fois de plus salicylo-résistante et cède à la pénicilline en cinq jours (300.000 unités par 24 heures).

Les deux dernières poussées évolutives, espacées également de trois semaines, sont effacées en trois jours uniquement par la pénicilline, en raison des preuves constantes de l'inefficacité du salicylate dans ce cas.

Marchal en conclut que certains rhumatismes cardiaques évolutifs, situés peut-être aux frontières de l'endocardite d'Osler avec hémoculture négative, bénéficient de la pénicillothérapie à dose relativement faible alors qu'ils résistaient à la médication salicylée. Mais chez son malade la fréquente répétition des poussées évolutives l'incite à prolonger et à intensifier le traitement à la pénicilline dont l'action s'épuise régulièrement au bout de quelques semaines.

Tous les cas sont malheureusement loin de réagir favorablement à la pénicilline et de donner cette satisfaction. Certains malades atteints d'endocardite maligne meurent d'asystolie après un traitement pénicillé correct et alors qu'ils paraissaient guéris de leur septicémie.

On croit pouvoir motiver un tel échec de la pénicilline en attribuant cette insuffisance cardiaque à un réveil du rhumatisme cardiaque. La fièvre accompagne parfois cette insuffisance cardiaque secondaire mais n'est plus sensible à la pénicilline. Elle peut même apparaître avant la fin de la mycothérapie. Le salicylate, alors institué par Mattei et Audier a, par deux fois, ramené l'apyrexie. Par contre, ils ont eu le regret de constater son impuissance dans deux formes d'insuffisance cardiaque précédées ou accompagnées d'arthralgie salicylo-résistante de type Bouillaud où il n'a eu aucun effet sur l'évolution irrémédiable de l'asystolie.

Que conclure de cette série d'observations?

Un fait doit, avant tout, nous frapper : alors que les sulfamides utilisées en pareil cas s'avèrent impuissantes et

parfois même dangereuses, la pénicilline, autre agent anti-infectieux au sujet duquel l'hypothèse d'une influence nocive sur l'évolution du rhumatisme articulaire aigu semble devoir être écartée, offre un moyen d'action apparemment intéressant dans la maladie de Bouillaud.

Précisons tout d'abord qu'*il ne saurait être question de substituer la pénicilline à l'agent qui s'est toujours montré le plus efficace dans cette lutte : le salicylate de soude.* Elle n'est digne d'être considérée que dans son rôle adjuvant en association avec la précédente drogue, et si, de la sorte, son action s'explique facilement dans des faits d'étiologie complexe où le streptocoque tient, de toute évidence, le devant de la scène, son mécanisme nous échappe dans le cas de rhumatisme articulaire aigu isolé, d'où la supposition émise par les auteurs marseillais d'une réactivation du salicylate de soude, de son mordançage en quelque sorte.

La cure mixte n'est pas indispensable dans toutes les formes de rhumatisme puisque le salicylate de soude peut être suffisant à lui seul. On la réservera aux formes salicylo-résistantes, aux formes graves d'emblée de type rhumatisme malin, aux formes typhoïde, aux formes prolongées récidivantes; on y aura également recours lors d'un rhumatisme cardiaque évolutif avec signes de la série septicémique. Elle paraît, de même, particulièrement indiquée dans les cas d'une reprise fébrile pénicillo-résistante, d'arthralgie ou d'insuffisance cardiaque au cours de la mycothérapie pour endocardite maligne chez un ancien rhumatisant.

Bien que certaines des observations qui précèdent nous laissent espérer par la pratique de la cure mixte « salicylate-pénicilline » un résultat satisfaisant, dans quelques formes de maladie de Bouillaud, formes qui, soit traînantes, soit compliquées, sont bien loin de mettre hors de cause la possibilité d'action d'un germe pathogène tel que le streptocoque, il nous faut reconnaître que la littérature médicale française ou anglo-saxonne est encore trop pauvre en constatations analogues pour que l'on puisse déjà se prononcer pour ou contre la valeur de cette thérapeutique dans des cas de rhumatisme articulaire aigu typique, à son stade initial.

Nombreux sont, par contre, les auteurs d'outre-Atlantique qui affirment l'inefficacité de la pénicilline adminis-

trée après l'apparition des premiers symptômes de la maladie.

C'est bien pour cette raison qu'il semble parfaitement légitime d'essayer la médication antiinfectieuse polyvalente représentée par les suffamides et la pénicilline quand elle est encore susceptible d'agir pleinement en présence du germe lui-même, autrement dit lors de l'angine prémonitoire dont l'origine est sûrement streptococcique, mais, mieux encore, avant qu'elle n'apparaisse et pour la prévenir.

Il ne s'agit donc plus d'envisager un traitement du rhumatisme articulaire aigu déclaré, mais les moyens capables d'empêcher ou de traiter toute angine streptococcique et ainsi de prévenir l'éclosion ou les rechutes d'un rhumatisme articulaire aigu.

TROISIÈME PARTIE

PROPHYLAXIE

Les auteurs classiques, soupçonnant la nature infectieuse du rhumatisme articulaire aigu, avaient déjà noté certains faits épidémiologiques touchant sa contagiosité et avaient essayé d'en déduire des mesures prophylactiques. En réalité, l'ignorance absolue de l'agent causal empêchait toute mesure de prévention efficace. Aujourd'hui, si nous ne sommes guère plus fixés sur l'étiologie et la pathogénie du rhumatisme articulaire aigu déclaré, nous possédons cette notion précieuse de l'angine à streptocoques hémolytiques précédant toute première attaque et toute rechute. Même s'il n'est pas possible de prévenir l'apparition de la poussée rhumatismale à la suite de l'angine, on peut toutefois entrevoir une prophylaxie logique : c'est la prévention de cette angine déclenchante, de cette streptococcie.

PROPHYLAXIE COLLECTIVE

La notion de l'angine streptococcique initiale explique ces faits depuis longtemps rapportés de contagion du rhumatisme articulaire aigu et justifie la nécessité de l'isolement de ces sujets. Il s'agit moins ici de prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu que de prévention des rhino-pharyngites streptococciques.

CONTAGION

Nous avons vu au chapitre de l'épidémiologie l'importance des facteurs d'encombrement et de misère physiologique qui interviennent beaucoup plus certainement dans la prédisposition à l'infection rhino-pharyngée que dans le déclenchement toujours mystérieux des phénomènes rhumatismaux proprement dits.

Le premier effort à fournir devra donc s'exercer dans ce sens par la suppression des taudis, des habitations malsaines que remplaceront des logis plus vastes, mieux aérés, ensoleillés et surtout exempts d'humidité. Il n'est pas non plus inutile d'insister sur la parfaite hygiène des établissements scolaires. Les quelques observations rapportées révèlent ce caractère de contagion directe interhumaine de la maladie qui s'exercerait par l'intermédiaire des gouttelettes de Pflüge et parfois même le banal serrement de mains serait, comme l'a démontré Hamburger (27) responsable de la transmission du streptocoque hémolytique.

L'existence de porteurs sains, que l'on peut considérer comme un danger permanent pour la société nous laisse suffisamment entrevoir la difficulté d'application de mesures prophylactiques utiles. Cette lutte pour enrayer la contagion peut donc sembler assez théorique en raison de la banalité du germe si souvent saprophyte et dont la transmission s'effectue d'innombrables façons.

ISOLEMENT

Il n'en est pas moins vrai qu'en présence d'un malade, certaines précautions s'imposent, entre autres l'isolement. Le problème en milieu hospitalier, si favorable à la propagation et à l'aggravation de certaines maladies infectieuses, exige une attention toute particulière. Stephen insiste tout d'abord sur le fait que les porteurs de streptocoques du groupe A représentent une source d'infection perpétuelle; ceux-ci sont particulièrement dangereux quand on les utilise comme sages-femmes ou infirmiers. Ils devront donc, obligatoirement, être éloignés des soins des accouchées et des cas chirurgicaux tant qu'ils seront porteurs de ces germes. Les porteurs de streptocoques hémolytiques d'un autre groupe que le A ne doivent, d'après lui, être soumis à aucune autre précaution que le port d'un masque efficace couvrant le nez et la bouche, puisque ces souches sont d'un pouvoir pathogène très bas.

Quoi qu'en pensent Weissenbach et Françon (72), pour éviter toute contamination, toute surinfection, l'isolement ne nous semble pas devoir être considéré comme une précaution superflue. Il n'est pas question de pousser ce souci au point de réserver, comme l'envisagent certains auteurs anglo-saxons, une chambre à chaque rhumatisant porteur d'un type de Griffith bien particulier, mais on ne saurait trop conseiller, à l'exemple, d'ailleurs, de l'attitude observée vis-à-vis des rougeoleux et des scarlatineux, d'éloigner le plus possible ces sujets des autres hospitalisés. L'idéal en cette matière serait, à l'exemple des pays nordiques (Danemark, Suède) et anglo-saxons, la multiplication en France d'hôpitaux ou de cliniques pour rhumatisants et surtout de véritables sanatoria convenablement situés et aménagés, où, en repos absolu pendant six mois au moins, les convalescents, mieux préservés contre tous risques de complications et de surinfection, ne constitueraient plus, en tant que porteurs de germes, un danger réel pour leur famille et pour la société en général (71).

DÉSINFECTION

La désinfection, dans le cas de rhumatisme articulaire aigu, ne peut revêtir un caractère bien spécial. Elle aura avant tout pour but l'antisepsie du rhino-pharynx du malade pendant toute la durée des manifestations rhumatismales; les personnes chargées des soins de ces malades se contenteront de prendre les précautions d'asepsie habituelles.

Maladie infectieuse authentique, cette affection implique donc la nécessité, pour le malade, de n'user que d'ustensiles strictement personnels (couverts, etc.) fréquemment désinfectés et, en milieu hospitalier, où la pratique en est facilitée, la stérilisation du lit et de la chambre lors de la guérison.

On ne peut non plus, quant à la désinfection, édicter des règles plus sévères qu'il serait utopique de vouloir faire respecter.

DÉCLARATION OBLIGATOIRE

Il est étrange, comme le fait remarquer Sholes (37), que la scarlatine dont l'étiologie streptococcique, actuellement admise, soit entrée dans le groupe des maladies à déclaration obligatoire et que la même mesure n'ait pas encore été adoptée universellement à l'égard du rhumatisme articulaire aigu auquel la plupart des auteurs reconnaissent pourtant une origine analogue. La déclaration obligatoire de la maladie de Bouillaud, déjà en vigueur au Danemark, en Norvège et en Islande, n'a pas encore connu la faveur de l'hygiène officielle française. A vrai dire, une telle mesure s'avère assez délicate en pratique. Une déclaration a pour but principal d'empêcher l'extension de la maladie : il ne suffirait donc pas d'indiquer les cas de rhumatisme articulaire aigu déclaré puisque, nous l'avons vu, la contagion s'effectue surtout à la phase angineuse prémonitoire. Mais ici le problème se complique sérieusement : l'angine n'offre aucune particularité et, bien que la réponse du laboratoire accuse la présence d'un streptocoque β hémolytique du groupe A dans le prélèvement pharyngé le mé-

cin demeure dans l'impossibilité absolue de prévoir l'évolution de cette infection qui n'engendre pas d'une façon systématique une crise de rhumatisme articulaire aigu.

Aussi y aurait-il peut être intérêt, au double point de vue théorique et pratique, à signaler toute existence anormale de propagation, si minime soit-elle, d'infection streptococcique des voies aériennes sous quelque forme qu'elle soit : rhino-pharyngite sévère ou persistante, amygdalite ou angine à répétition, etc.; déclaration d'autant plus utile que l'on possède généralement le moyen de juguler ces sortes d'affections.

Ceci nous amène donc à envisager, sur le plan individuel cette fois, les différents modes thérapeutiques susceptibles d'améliorer, de guérir et surtout de prévenir ces affections du tractus respiratoire supérieur et par là d'empêcher, dans la mesure du possible, toute éclosion de rhumatisme articulaire aigu.

PROPHYLAXIE INDIVIDUELLE

AMYGDALECTOMIE

Depuis longtemps, la prophylaxie individuelle était axée sur les soins bucco-pharyngés car on soupçonnait le carrefour aérien d'être la porte d'entrée de ce virus inconnu propagé par les gouttelettes de Pflüge. On conseillait la désinfection et la suppression même des foyers microbiens pouvant constituer un point d'appel pour le virus rhumatismal. Les auteurs anglo-saxons soulignaient le rôle des infections dentaires, rôle facile à invoquer, plus difficile à démontrer, et maints d'entre eux, en outre, proposaient l'amygdalectomie. Cependant, cette tentative qui apparaît aujourd'hui logique vu la fréquence de l'amygdalite streptococcique dans les phénomènes de début d'un rhumatisme articulaire aigu n'a pas donné les résultats escomptés. Si nombre d'auteurs préconisent l'amygdalectomie dont « la barrière cicatricielle » empêcherait de nouvelles atteintes rhumatismales, tous sont loin de partager leur enthousiasme. Kaiser (7) cependant aurait, chez des jeunes écoliers, après cette intervention, noté une diminution des cas de rhumatisme articulaire aigu dans la proportion d'un tiers; le taux de mortalité aurait même baissé de moitié. Ces pourcentages encourageants, qui ne semblent pas confirmés par ailleurs, étonnent quelque peu. Les cas observés par Richard (52) où, après échec des drogues antirhumatismales : salicylate, antipyrine, etc., la tonsillectomie s'est montrée efficace, concernent, le plus souvent, des pseudo-rhumatismes infectieux.

Dans le cas du rhumatisme articulaire aigu proprement dit, les récidives sont, d'après Costedoat et Grenet, Frankel, Krauss, Ingermann et Wilson, aussi fréquentes après amygdalectomie. Et Liwelyn Jones, dès 1921, H. A. Reimann et W. P. Havens (51), tout dernièrement, font remarquer que les progrès depuis longtemps réalisés en matière d'hygiène et de médecine dans le domaine de la région bucco-pharyngée (soins dentaires, ablation des amygdales) devraient avoir réduit la fréquence du rhumatisme articu-

laire aigu. Les statistiques sont loin de le confirmer. Pour Archer, les opérés seraient aussi réceptifs qu'auparavant à une infection du tractus respiratoire supérieur; pour Hunt et Osman ils seraient encore plus sujets à la maladie rhumatismale. Cet échec de la tonsillectomie n'étonne pas C. B. Thomas, persuadé de la persistance des infections de la gorge à streptocoques β hémolytiques du groupe A qu'amygdales ou végétations soient ou non présentes. Watson et Swift n'ont-ils pas d'ailleurs émis l'hypothèse de la survivance de ces germes dans les tissus profonds tels que les ganglions lymphatiques cervicaux?

VACCINATION

Certains auteurs ont étendu au rhumatisme articulaire aigu les procédés de vaccination si couramment pratiqués à l'égard de nombreuses maladies infectieuses. Au lieu de chercher à agir lors d'un rhumatisme articulaire aigu déclaré sur le malade hypersensibilisé aux protéines streptococciques par le vaccin spécifique en injections intra-veineuses. Swift et Wilson utilisent ce dernier comme moyen prophylactique. Une telle vaccination effectuée au début de l'hiver assurerait une immunité de deux ans tout au plus. Swift et Wilson ont obtenu des résultats intéressants; Cecil, moins optimiste, conseille deux vaccinations par an: l'une en hiver, l'autre au printemps. En France, Laubry, Debré et Bonnet n'envisagent ce procédé qu'en tant que prévention de l'endocardite lente d'Osler chez des porteurs de cardiopathie rhumatismale. L'immunité réalisée ne serait d'ailleurs que relative « immunité de surinfection » (Debré et Bonnet) et nécessiterait des injections répétées (quatre par an) pendant plusieurs années.

Cette vaccination n'a pas encore connu la grande faveur des milieux médicaux.

SÉROPRÉVENTION

Il semble en être de même de la séroprévention par injections répétées de filtrat de sérum antistreptococcique hémolytique dont on n'a pu prouver l'efficacité. Watson aurait cependant noté quatre fois plus de crises chez les

sujets témoins que chez les immunisés, bien que 10 % de ceux-ci aient encore présenté des rechutes de rhumatisme articulaire aigu, ce qui nous montre, une fois de plus, la valeur tout à fait relative des divers moyens prophylactiques proposés jusqu'à ce jour. Les résultats obtenus sont sensiblement les mêmes, autrement dit, peu satisfaisants, que l'on agisse par voie locale ou par voie générale. Et, cependant, à la lueur des nouvelles données étiologiques, le but ne paraît pas tellement difficile à atteindre. Puisque l'on admet comme point de départ du rhumatisme articulaire aigu une infection streptococcique à siège bucco-pharyngé, logiquement et avant tout une précaution s'impose : l'asepsie du carrefour aérien. Si toutefois, selon l'hypothèse de Swift et Watson le germe persiste dans les tissus profonds, seule la voie générale par le truchement de leur irrigation sanguine peut nous permettre de parvenir jusqu'à lui.

SULFAMIDOPROPHYLAXIE

Venant après les échecs des différents procédés successivement préconisés, la découverte des sulfamides fit enfin entrevoir la possibilité de stériliser la cavité bucco-pharyngée, ceci chaque fois que les conditions d'existence pouvaient être rendues responsables de l'apparition et de la propagation du rhumatisme, c'est-à-dire dans certaines zones géographiques où la maladie atteignait une haute fréquence et où l'on décelait une forte proportion de porteurs sains de germe, dans les collectivités en temps d'épidémie streptococcique, dans le milieu familial à l'apparition du premier cas. Les sulfamides offraient, en outre, l'avantage d'agir par voie sanguine.

Brettel et ses collaborateurs sont les promoteurs de cette pratique aujourd'hui fort répandue, surtout dans les pays de langue anglo-saxonne. Ils ont, en effet, montré, en 1936, que les sulfamides, administrées aux doses thérapeutiques habituelles avant que le streptocoque ait eu l'occasion d'envahir les tissus et de s'y multiplier, prévenaient efficacement les infections à streptocoques β hémolytiques de la souris.

C. B. Thomas (65) transposant cette méthode sur le

plan de la clinique humaine, cherche, à son tour, à prévenir les infections aiguës de la gorge à streptocoques hémolytiques, donc les rechutes de rhumatisme articulaire aigu, en donnant de petites doses journalières de sulfamides, de façon prolongée, à un groupe de rhumatisants.

Ce traitement prophylactique est effectué durant les mois d'hiver et de printemps, d'octobre à juin, pendant quatre ans. Les sulfamides, à raison de 1 gramme par jour, sont administrées à un groupe d'adolescents et de jeunes adultes. Les résultats obtenus sont comparés à ceux d'un groupe témoin de même composition. Ils se sont montrés très favorables relativement aux infections streptococciques et à la prévention des rechutes rhumatismales.

En quatre ans, on n'a pas noté une seule manifestation majeure de rhumatisme articulaire aigu chez les sujets soumis au régime sulfamidé. Par contre, on en a relevé 15 dans le groupe témoin, soit le 10 % du total. Le groupe traité n'a de même présenté aucune infection aigue à streptocoques β hémolytiques et il y eut, chez lui, trois fois moins de cultures pharyngées positives que chez les sujets témoins.

Cette prophylaxie sulfamidée a été appliquée aussi par Coburn et Moore, en 1939, sur un groupe d'enfants rhumatisants; sur 184 sujets on n'eut à enregistrer qu'une rechute (65). Ces résultats sont d'ailleurs comparables à ceux qu'ont obtenu en pratique civile de nombreux auteurs (C. W. Fullerton). La sulfaziadine y a remplacé la sulfanilamide (19). Pendant huit ans (1936-1944), 815 rhumatisants ont suivi ce traitement; 1 à 8 % seulement ont présenté un rhumatisme articulaire aigu tandis que la fréquence sur les groupes témoins allait de 10 à 35 %. G. F. Fashena cite aussi les résultats encourageants dus à une telle administration de sulfamides. Chez 100 sujets ainsi traités pendant trois ans, pas une récidive.

Il paraît cependant indiqué de ne pas interrompre cette médication pendant l'été, mais de la poursuivre toute l'année; après interruption du traitement préventif, trente-deux de ces sujets ont présenté des infections streptococciques et treize eurent de véritables rechutes de rhumatisme articulaire aigu. Les sulfamides ne semblent pas avoir causé de graves désordres; ce furent de simples incidents bénins et passagers : légère diminution du nombre des leu-

cocytes et du taux d'hémoglobine, une certaine anorexie du début accompagnée d'une faible perte de poids initiale.

Mais pour mieux apprécier l'efficacité d'une telle méthode, basée sur la découverte, relativement récente, des sulfamides, il était nécessaire de la pratiquer sur une grande échelle. L'on devine les difficultés que représente une telle entreprise. Aussi le splendide champ d'investigations offert par l'armée américaine avec ses multiples possibilités d'examens en série (cliniques, chimiques et bactériologiques, fut-il abondamment exploité. Les différents auteurs qui se sont intéressés à ce problème nous ont laissé d'édifiantes statistiques révélant bien la valeur d'une telle mesure prophylactique. Celle-ci a d'ailleurs été consacrée par son adoption dans la marine des U.S.A. à la suite d'une vaste expérimentation dont nous nous contenterons de retracer les grandes lignes :

Du 1er décembre 1943 au 1er mars 1944 : 250.000 hommes absorbent de la sulfadiazine, à la dose journalière de 1 gr. : 250.000 sujets sont pris, par ailleurs, comme témoins. On constate ainsi une diminution considérable d'hospitalisations pour affections respiratoires sérieuses : leur taux baisse de 90 %. Le même phénomène se reproduit pour les streptococcies, dans la proportion de 80 % et la fréquence du rhumatisme articulaire aigu diminue de telle façon que, dans un centre, on ne signale qu'un cas appartenant au groupe traité, contre 14 dans le groupe témoin. Le taux des rechutes du rhumatisme articulaire aigu diminue graduellement au cours de plusieurs semaines, indiquant que la prophylaxie par la sulfadiazine agit sur le développement du rhumatisme en prévenant l'infection streptococcique antérieure.

Cet exemple, si grand et si précis, suffirait, à lui seul, sans le secours d'analyses poussées de laboratoire, à affirmer l'origine streptococcique de la maladie de Bouillaud. Nous regrettons de n'avoir pu nous procurer des statistiques plus récentes; il eut été, en effet, intéressant de savoir si une telle chimioprophylaxie confirmait ces mots optimistes de C. W. Fullerton : « Le plus grand espoir réside dans l'emploi prophylactique du salicylate pendant les poussées rhumatismales suivi, immédiatement, par l'emploi prophylactique convenable et prolongé de la sulfadiazine. »

Pour porter ses fruits, une telle mesure doit, en effet, obéir à certaines lois, dont la plus importante est son appli-

cation précoce avant toute apparition des signes angineux (49).

Entre autres observations, les quelques faits rapportés ci-dessus nous forcent bien à reconnaître la valeur de ce mode de prévention; cependant, quoiqu'elles nous paraissent d'un usage recommandable, nous sommes autorisés à penser que les sulfamides, dont on n'ignore point les effets nocifs en certains cas, surtout lors de leur prescription à trop hautes doses, données de la sorte pendant une aussi longue période, sont susceptibles d'engendrer des accidents variés tels que : agranulocytose, cyanose, érythème, accidents urinaires ou accidents d'intolérance comme l'urticaire, le choc, etc. Il ressort effectivement de l'analyse approfondie de cette question par Rosenberg et Hench, que: si la rechute des manifestations rhumatismales est très réduite par la prophylaxie sulfamidée, un tel traitement ne serait pas à l'abri d'un réel danger de réactions toxiques : « Le temps paraît venu pour le médecin placé en face du convalescent d'une crise rhumatismale aiguë, de considérer sérieusement la question de la prophylaxie sulfamidée. La seule objection dans la pratique courante est la nécessité de contrôler fréquemment la formule sanguine pour prévoir les *réactions toxiques*. Dans une collectivité rurale disséminée, la difficulté est presque insurmontable en raison de l'éloignement du laboratoire. »

Or, contrairement à ce que l'on aurait pu imaginer, il ressort de nombreuses publications anglo-saxonnes que le danger des réactions toxiques est très restreint. La statistique de la Flotte aux U.S.A. ne signale que des incidents légers : faibles éruptions cutanées, désagréables mais sans danger, observées chez 3 à 6 % des malades; ou bien, comme le constate Fashena, une diminution peu sensible du taux d'hémoglobine et des leucocytes; il est à noter que les cas d'agranulocytose ou de dermatite exfoliatrice semblent avoir été d'une extrême rareté et n'avoir pas entraîné de conséquences graves puisque ces malades étaient suivis très régulièrement pendant les premiers mois du point de vue clinique et surtout hématologique.

Ainsi, d'après C. B. Thomas, le risque d'une réaction toxique grave au cours de ce traitement est beaucoup moindre que celui de voir se développer des rechutes néfastes chez des rhumatisants non traités et ce risque est moindre,

par conséquent, que celui des affections cardiaques rhumatisantes sérieuses.

Si l'on ne peut reprocher à cette méthode de provoquer des troubles nécessitant son arrêt, sous peine de s'exposer à un danger imminent et de plus grande envergure, la possibilité d'un autre inconvénient doit nous apparaître celui de créer par un traitement aussi prolongé des races de streptocoques sulfamido-résistants, compromettant ainsi notablement la valeur d'un tel moyen de prophylaxie (53). Ce fait a été largement souligné par Damrosch (12) aux Etats-Unis lors d'une épidémie d'infections streptococciques dans trois écoles d'entraînement de la marine où la sulfamidoprophylaxie, instituée d'urgence, se révéla de moins en moins efficace lors de son application prolongée.

Quoi qu'il en soit, pour Swift l'existence d'une telle sulfamido-résistance contribue à confirmer la thèse streptococcique du rhumatisme articulaire aigu. Si devant l'efficacité de la prophylaxie sulfamidée dans cette affection, d'aucuns prétendent que les sulfamides agissent contre le virus inconnu et hypothétique du rhumatisme, il est facile de les confondre par la seule constatation lors d'une épidémie à streptocoques sulfamido-résistants de l'égale fréquence de la maladie rhumatismale dans les deux groupes : traité et non traité par les sulfamides. L'on doit donc avoir toujours présent à l'esprit, lors de l'institution de cette prophylaxie, la possibilité d'une moindre efficacité à plus ou moins longue échéance. Ceci est d'autant plus grave que la médication sulfamidée dont on ne peut nier la valeur ordinaire dans la lutte antibactérienne ne pourra plus être d'aucun secours dans le cas d'une infection intercurrente toujours possible. C'est évidemment là un argument de poids contre un tel procédé.

Aussi, conçoit-on que l'opinion générale se soit, ces dernières années, montrée favorable à sa substitution par le dernir né des agents antimicrobiens : la pénicilline.

PÉNICILLO-PROPHYLAXIE

Nous ne rappellerons pas les services inestimables rendus par cette drogue que l'on peut considérer, jusqu'à présent, comme notre arme la plus sûre contre les maladies infec-

tieuses et, en tête, celles dues à des cocci gram-positifs, au rang desquels le streptocoque se montre l'un des plus sensibles à la pénicilline. L'emploi de cet antibiotique offre tous les avantages de la médication sulfamidée sans en présenter bien des graves défauts; cependant, de petits inconvénients d'ordre pratique motivent sans doute sa « non-généralisation » en pratique médicale civile.

La pénicilline est préférable, en effet, à plus d'un point de vue :

— Bien que ce médicament soit devenu d'un usage fort courant, la littérature ne mentionne que de rares réactions toxiques.

— On peut observer quelques accidents locaux comme une thrombo-phlébite aux lieux d'injection par voie veineuse, mais ce mode d'administration est rarement utilisé en clientèle.

— Certains incidents généraux comme l'urticaire avec éosinophilie sanguine ou même une légère élévation thermique du troisième au cinquième jour du traitement, une azotémie transitoire, lui ont été parfois imputés.

En pratique, on doit cependant reconnaître qu'il n'y a jamais d'incidents fâcheux. L'inestimable garantie que représente donc pour le médecin traitant l'absence de toute action nocive, est d'un gros appoint sur la médication sulfamidée qui demandait un contrôle rigoureux de la formule sanguine durant les premières semaines d'application; ce contrôle était rendu d'autant plus difficile que les laboratoires n'existent généralement pas dans les centres ruraux et qu'il n'était pas, d'autre part, toujours possible d'exercer une surveillance étroite indispensable sur des malades poursuivant leurs occupations.

La pénicillo-prophylaxie bénéficie, par contre, de cet avantage considérable de ne nécessiter aucun contrôle. Mais une difficulté paraissant insurmontable semblait, jusqu'ici, empêcher sa large diffusion en dehors des milieux hospitaliers car son administration n'est pas, non plus, exempte de certaines exigences :

— L'élimination rapide de ce produit et le souci de maintenir un taux sanguin suffisant obligent à répéter les injections au moins toutes les trois heures ou à recourir à des perfusions continues. C'est là l'inconvénient majeur.

— La voie intra-musculaire offre le double avantage de retarder son excrétion et de ne point exiger la main du spécialiste, mais présente le désagrément d'être douloureuse à l'injection de ce produit.

— De plus, la pénicilline est très fragile et sa conservation nécessite certaines précautions.

On comprend donc les raisons pour lesquelles la prophylaxie du rhumatisme articulaire aigu par la pénicilline, si séduisante en apparence, n'a pu, jusqu'ici, être tentée sur une grande échelle. Il semble cependant que ce soit dans cette voie qu'il faille chercher une solution pratique.

— Les progrès dans la connaissance de la structure chimique de la pénicilline nous ont permis d'utiliser en thérapeutique une pénicilline chimiquement pure (G. ou II), thermo-stable, en poudre, et d'une efficacité toujours identique.

— Mais il faut avoir recours à la voie injectable, donc à la dilution, et comme toutes ces solutions sont peu stables, l'application pratique reste délicate. On a essayé de tous côtés de lui substituer la voie buccale, mais celle-ci entraîne, du fait de l'acidité gastrique, une déperdition importante, et il faut recourir à des doses considérables.

En Angleterre, depuis quelque temps, la pénicilline est présentée, à côté des flacons contenant la poudre que nous connaissons, en tubes de comprimés qui sont solubilisés dans du sérum physiologique avant l'emploi.

Cette facilité d'application, exploitée par Berman et Spitz (1945) pour traiter localement les porteurs de germes diphtériques, a suggéré à Burke (5) l'idée d'utiliser, pour la prophylaxie des pharyngites, cette substance par voie buccale dans l'espoir d'une action antibiotique directe, locale, ce qui reste toujours l'idéal en matière de chimiothérapie.

Burke publie à cette occasion une observation originale qui offre à nos yeux un réel intérêt :

Observation (Burke)

En septembre 1945, 20 malades qui avaient présenté, dans les douze derniers mois, un rhumatisme aigu précédé dans chaque cas par une infection pharyngée, ont été divisés en deux groupes

de 10, autant que possible comparables au point de vue de l'âge, du sexe, de la profession et de l'état général.

Les malades du groupe traité ont reçu trois pastilles contenant chacune 500 U. O. de « pénicilline calcium » à sucer chaque jour. On leur a recommandé de mettre les pastiles *entre la joue et la gencive inférieure* pour permettre une dissolution lente et d'avaler la salive contenant la pénicilline en solution. Une pastille au réveil, une avant le repas et la troisième au moment du coucher. On a donné à la fois la provision de pastilles pour deux semaines; ces pastilles ont été gardées dans un endroit frais, au domicile du malade, car aucun d'eux n'avait de frigidaire. Les malades ont continué leur traitement quotidiennement pendant douze mois, tout en vacant à leurs occupations ordinaires. Ce groupe est composé de : trois écoliers, deux bonnes, deux fermiers, deux laboureurs et un ancien marin et leurs âges sont compris entre 11 et 29 ans. Les malades du groupe témoin n'ont reçu aucun traitement spécial en dehors des précautions habituelles pour éviter le surmenage et la fatigue. Aucun test bactériologique ou autre n'a été pratiqué et les résultats basés sur la seule clinique sont les suivants :

	Groupe traité (10 cas)	Groupe témoin
	—	—
Maux de gorge	3	18
Pharyngite aiguë (ou amygdalite)	1	5
Rhumatisme subaigu	1	4
Rhumatisme aigu	0	1

Les infections du pharynx ou des amygdales avec pyrexie légère ou transitoire, ne nécessitant ni traitement médical ni séjour au lit de plus d'un jour, sont étiquetées « maux de gorge ». Sous le nom de « pharyngite aiguë ou d'amygdalite », on ne comprend que les infections graves avec signes cliniques aigus nécessitant alitement et surveillance médicale. Par « rhumatisme subaigu » on entend toutes les formes de manifestations rhumatismales aigues avec pyrexie, à l'exception du rhumatisme articulaire aigu.

Sans vouloir exagérer la valeur d'une telle méthode, il faut bien reconnaître son efficacité : les manifestations rhumatismales ont été cinq fois plus fréquentes, les infections pharyngées six fois plus dans le groupe témoin que dans le groupe traité.

Cette observation est trop isolée et porte sur un nombre de malades trop réduit pour emporter la conviction. Mais

le caractère logique d'une telle prophylaxie, sa facilité d'application, son inocuité lui confèrent le plus haut intérêt, et le jour où il sera matériellement possible d'administrer la pénicilline sous cette forme, il sera, nous semble-t-il, intéressant d'en faire bénéficier les rhumatisants pour prévenir leur rechute et, d'une façon générale, les sujets particulièrement exposés aux streptococcies rhino-pharyngées, le rhumatisme articulaire aigu paraissant, à la lumière des travaux anglo-saxons, ne constituer qu'une des manifestations morbides survenant au cours de l'état « post-streptococcique ».

CONCLUSIONS

Les travaux récents concernant l'étiologie de la maladie de Bouillaud ne permettent pas d'apporter une conclusion définitive. Cependant :

1° Les données épidémiologiques et les examens bactériologiques systématiques permettent d'affirmer l'existence, avant toute poussée ou rechute de rhumatisme articulaire aigu, d'une infection streptococcique aiguë des voies respiratoires supérieures, rhino-pharyngite le plus souvent.

Cette infection est due à un streptocoque hémolytique du groupe A. de Lancefield mais ne relève pas d'un type antigénique spécifique. Les races sérologiques en cause sont les mêmes dans toute angine streptococcique.

Il paraît donc légitime de faire intervenir une infection streptococcique aiguë comme facteur déclenchant du rhumatisme articulaire aigu sur un terrain prédisposé.

Par contre, au cours de la poussée rhumatismale proprement dite (polyarthrite ou cardiopathie en évolution), les recherches tendant à mettre en évidence un streptocoque dans la gorge, dans le sang, le liquide articulaire, ou même post-mortem, au niveau des valvules cardiaques, sont loin d'être, dans leur ensemble, concluantes.

2° Il semble donc que le streptocoque intervienne :

— De façon certaine dans le déclenchement de la poussée rhumatismale puisqu'il est toujours responsable de la rhino-pharyngite initiale.

— De façon beaucoup plus discrète et très discutable dans le mécanisme du rhumatisme articulaire aigu déclaré. Peut-être agit-il ici indirectement par l'élaboration d'une « substance nocive » encore inconnue, insensible à la pénicilline dans les formes normales. Dans les formes compliquées, le streptocoque pourrait intervenir comme germe associé.

3° Les tentatives en vue de la substitution à la thérapeutique salicylée empirique, d'une thérapeutique antistreptococcique à visée pathogénique ne méritent d'être retenues qu'en ce qui concerne la pénicillothérapie.

Dans la règle, celle-ci est isolée, sans action sur la maladie de Bouillaud mais dans certains cas, il semble que l'association « salicylate-pénicilline » permette de venir à bout de certaines formes salicylo-résistantes, traînantes ou compliquées.

4° La notion de la streptococcie localisée déclenchante a conduit les auteurs anglo-saxons à pratiquer une prophylaxie efficace du rhumatisme articulaire aigu par les sulfamides d'abord avec de graves inconvénients toujours possibles, par la pénicilline ensuite.

Cette dernière méthode, inoffensive, paraît appelée à un certain avenir lorsque les progrès de la chimie thérapeutique permettront de l'administrer par voie buccale, de façon simple, efficace et peu onéreuse.

Le Président de la thèse :

G. ANDRIEU

Vu : Le Doyen,

J. CALVET.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 9 décembre 1947.

Le Recteur, président du Conseil d'Université,

DOTTIN.

BIBLIOGRAPHIE

Nous renvoyons, pour la bibliographie générale, aux grands traités classiques :

BARBIER. — **Le Rhumatisme articulaire aigu** (Nouveau traité de médecine Roger-Vidal-Teissier, tome II. Masson, 1928).

DOPTER ET SACQUEPÉE. — **Bactériologie** (Baillière et Fils, 1931).

ENRIQUEZ et M. P. WEIL. — **La maladie de Bouillaud** (Nouveau Traité de Pathol. Int. — Enriquez, tome I, Doin, 1926).

POUMAILLOUX. — **Le rhumatisme articulaire aigu** (Encyclopédie Médico-Chirurgicale).

Nous ne mentionnerons ici que les publications originales que nous avons consultées :

1. **ANDRIEU (G.).** — **Le rhumatisme articulaire aigu, maladie contagieuse** (Thèse Toulouse, 1926).
2. **BERTRAND (L.).** — **Exposé des recherches bactériologiques faites jusqu'à ce jour, en vue d'éclaircir le problème étiologique du rhumatisme articulaire aigu et du rhumatisme chronique** Le Scalpel, 16 janvier 1937, n° 3, p. 71).
3. **BEZANÇON (F.).** — **La conception nosologique actuelle de la maladie de Bouillaud** (Annales de Médecine, 1947, tome XLVII, n° 1, p. 7).
4. **BRINKER (J. A. H.).** — **Sur l'importance de la libre recherche en médecine : l'exemple de la scarlatine** (Med. Officer LXXIII, 5, 6, 7, 8, 10, 17 an. in off. Int. H. P. 1946, XXXVII, 7, 8, 9).
5. **BURKE (P.J.).** — **Penicillin Prophylaxis in acute Rheumatism** (The Lancet, 15 novembre 1947, 252 : 6442, pp. 255-56).
6. **CARRIEU (F. M.).** — **Contribution à l'étude pathogénique du rhumatisme articulaire aigu** (Thèse Montpellier, 1912-1913).
7. **CECIL (Russel L.).** — **The Therapy of Rheumatic Fever** (Jour. Am. Med. Assoc. 13 avril 1940, vol. 114, n° 15, 1443-1447).
8. **COLLIS (W. R. F.).** — **Acute Rheumatism and Haemolytic Streptococci** (The Lancet, 20 juin 1931, pp. 1341-1345).
9. **COLLIS (W. R. F.).** — **Bacteriology of Rheumatic Fever** (The Lancet, 14 oct. 1939, pp. 817-820.

10. **COSTE-AUQUIER-NEHLIL.** — **Premiers résultats du traitement par la pénicilline de 84 malades atteints d'affections rhumatismales** (Semaine des Hôpitaux de Paris, 7 novembre 1946, pp. 1897-1905).

11. **COSTE (F.) et GALMICHE (P.).** — **Pénicillothérapie des Rhumatismes** (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séances des 13 juin et 20 juin 1947, nos 21 et 22).

12. **DAMROSCH (D. S.).** — **Chimioprophylaxis and Sulfonamide Resistant Streptococci** (Jour. Amer. Med. Assoc., 19 janvier 1946, vol. 130, n° 3, pp. 124-128).

13. **DELORE (P.).** — **Sur la fréquence du rhumatisme articulaire aigu tuberculeux** (Presse Médicale, 20 avril 1946, n° 18, pp. 250-251).

14. **DITKOWSKI (S. P.), STEVENSON (Ed.), CAMPBELL (J. M).** **An Epidemic of Rheumatic Fever in a Children's Institution** (Jour. Amer. Med. Assoc., 23 mars 1943, pp. 991-995).

15. **EGGLESTON (Cary).** — **Rheumatic Heart disease in the Adult** (The Amer. Jour. of Med., juin 1947, vol. II, n° 6).

16. **ELLIOTT (S. D.).** — **A proteolytic enzyme produced by group A streptococci with special reference to its effect on the type-specific M antigen** (The Journal of Experimental Medicine, 1er juin 1945, vol. LXXXI, n° 6, pp. 573-592).

17. **FASHENA (G. F.).** — **Nouvelles données sur le rhumatisme articulaire aigu** (Texas State Journal of Medicine, septembre 1944, vol LXVI).

18. **FORSTER (F. P.), EACHERN (Mc.), MILLER** (J. H.), **BALL (F. E.), WARREN (H. A), HIGLEY (S. C.).** — **The treatment of acute rheumatic fever with penicillin.** (Jour. Amer. Med. Assoc., 30 sept 1944, vol. CXXVI, n° 5, pp. 281-282).

19. **FULLERTON (C. W.).** — **Prevention of Acute Rheumatic Fever** (Canad. Med. Assoc. Journal, 1945, t. LII, p. 559).

20. **GOLDIE (W. M. A.) and GRIFFITH (G. J.).** — **Aetiological Relation of the Streptococcus Haemolyticus to the « Rheumatic » Diseases** (British Medical Journal, 17 oct. 1936, p. 755-7).

21. **GOLDIE (W.).** — **The Haemolytic streptococcus in the Aetiology of Rheumatic Fever and Rheumatoid Arthritis** (The Lancet, 30 juillet 1938, vol. CCXXXV, n° 5996, pp. 246-249).

22. **GOURAUD (M.).** — **De la contagiosité du rhumatisme articulaire aigu** (Thèse Paris, 1939).

23. **GREEN (C. A.).** — **Serological Examination of Haemolytic Stroptococci from acute rheumatic and control groups** (The British Medical Journal, 28 mai 1938, pp. 1147-9).

24. **GRIFFITH (F. F.).** — **The Serological classification of Streptococcus Pyogenes** (Journ. of Hyg.., 1934, 34, pp. 542-584).

25. **GRIFITTH** (G. C.). — **Rheumatic Fever : Its Recognition and Treatment** (Journ. Amer. Med. Assoc., 5 avril 1947, 133 : 14, pp. 974-981).

26. **GUBNER (R.) et SZUCS (M.).** — **The Therapy of Rheumatic Fever** (New England Journal of Medicine, 29 novembre 1945, vol. CCXXXIII).

27. **HAMBURGER (Morton Jr.).** — **Transfer of β Hemolytic Streptococci by shaking Hands** (Amer. Journ. of Medicine, N.-Y. 2 : 1 (janvier 1947), pp. 23-25).

28. **HENCH.** — **Arthritis (Revue Générale) (Journ. Amer. Med.** Assoc., 21 décembre 1946, p. 973).

29. **JENNINGS (R.), DELAMATER (E. D.).** — **Penicillin Therapy of Scarlet Fever and the streptococcus Carrier** (Amer. Journ. **of Medicine,** New-York 2 : 1er janvier 1947, pp. 1-22).

30. **JONES (T. D.), MOTE (J. R.).** — **Clinical importance of Infection of Respiratory tract in Rheumatic Fever** (Jour. Amer. Med. Assoc., 2 septembre 1939, 113 : pp. 898-902.

31. **LABARTHE (M.).** — **Sur le rhumatisme articulaire aigu maladie contagieuse, épidémique** (Société Méd. Mil. Française, séance du 9 avril 1936).

32. **LACAPERE (J.).** — **Les rhumatismes : Symptômes et Traitements** (Ed. Amédée Legrand et Jean Bertrand, Paris, 1946).

33. **LANCEFIELD (R. C.).** — **A serological Differenciation of Human and other groups of Haemolytic streptococci** (The Journal of Experimental Medicine, 1933, 57 : **pp. 571-595).**

34. **LANCEFIELD (R. C.).** — **Specific relation-ship of cell composition to biological activity of hemolytic streptococci** (The Harvey Lectures, 1940-41, séries XXXVI, pp. 251-290).

35. **LANCEFIELD (R. C.).** — **Two serological types of group β hemolytic streptococci with related, but not identical, type specific substances** (The Journal of Experimental Medicine, janv. 1, 1938, vol. LXVII, n° 1, pp. 25-40).

36. **LANCET** (sans nom d'auteur). — **Rheumatic Fever, Review from the Royal College of Physicians** (3 mai 1947, n° 6453 p. 606).

37. **LANCET** (sans nom d'auteur). — **Notification of Rheumatic Fever** (13 septembre 1947, n° 6472, p. 394).

38. **LANGERON (L.), DURIEZ (J.).** — **Pénicilline et rhumatisme** (Journ. des Sciences Médicales de Lille, 65 : 5, 2 mars 1947, pp. 74-80).

39. **LUTEMBACHER (R.).** — Le rhumatisme articulaire aigu (Masson, Paris, 1947).

40. **MARANON (G.), DUQUE (A.), LOPEZ MORALEZ (J.).** — Contagiosité du rhumatisme polyarticulaire (III Congrès International du Rhumatisme, Rapports et Communications (Ed. Masson et Cie, Paris, 1932, pp. 374-376).

41. **MATTEI (G.), AUDIER (M.).** — Salicylate de soude et pénicilline (Archives du Cœur et des Vaisseaux, nos 5-6, mai-juin 1947, pp. 250-2).

42. **MATTEI (G.), AUDIER et TRISTANI.** — La pénicilline dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu (Sud Medical et Chirurgical, Marseille, 31 mai 1947, 79 : 2290, pp. 155-159.

43. **MATTEI, AUDIER, TRISTANI et ROCHER.** — Pénicillothérapie et rhumatisme articulaire aigu (Presse Médicale, 22 fév. 1947, p. 136).

44. **MOREAU (R.) et BOUDIN (G.).** — A propos de deux observations de pancardite rhumatismale guérie par l'association pénicilline-salicylate. La pénicilline a-t-elle une action sur certaines formes malignes de cardiopathies rhumatismales? (Bulletins et Mémoires de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, séances des 10 et 17 octobre 1947, n° 26-27, pp. 770-773).

45. **MUSTARD (H. S.).** — Seminars on Rheumatic Fever (Rheumatic Fever in the Perspective of Public Health (The American Journ. of Medicine, juin 1947, vol. II, n° 6, p. 682).

46. **PAUL (J. R.).** — Epidimiologie of R. A. A. an Treatment (Amer. Journ.. of Medicine New-York 2 : 1er janvier 1947, pp. 66-75 and 86-101.

47. **RANTZ (A. L.).** — Serologie classification of hemolytic streptococci pathogenic for Man (War medicine, 1941, vol. I, pp. 895-898).

48. **RANTZ (L. A.), BOISVERT (P. J), SPINK (W. W.).** — Etiology and pathogenesis of Rheumatic Fever (Archives of Internal Medicine, septembre 1945, vol. LXXVI, n° 3, pp. 131-138).

49. **RANTZ (L. A.), BOISVERT (P. J.) et SPINK (W. W.) and COGGESHALL (H.).** — Sulfadiazine and Penicillin for hemolytic streptococci infections of upper respiratory tract (Archives of Internal Medicine 77 : 237-366, p. 260) (Analysé in J.A.M.A. du 6 juillet 1946).

50. **RAVENSWAAY (A. C. Van).** — The geographic distribution of hemolytic streptococci relationship to the incidence of Rheumatic Fever (Journ. Amer. Med. Assoc., 21 oct. 1944, t. CXXVI, 8, pp. 486-490).

51. **REIMANN (H. A.) and HAVENS (W. P.).** — Focal infection and systemic disease : a critical appraisal. — The case against indiscrimate removal of Teeth and Tonsils (Journ. Amer. Med. Assoc., 6 janvier 1940, t. I, pp. 1, 6).

52. **RICHARD (M.).** — Rhumatismes d'origine amygdalienne (Formes aiguës et subaiguës) (Thèse Lyon, 7 juillet 1939).

53. **ROSENBERG (D. H.).** — **The clinical aspect of Rheumatic Fever in Adults** (The New England Journal of Medicine, 31 janv. 1946 vol. CCXXXIV, pp. 148-152).

54. **RYLE (J. A.).** — **The causation of Rheumatic Fever** (Journ. Amer. Med. Assoc., 10 août 1946, p. 1238).

55. **STEPHEN (G. M.).** — **Serological classification of streptococci** (Recent Advances in clinical pathology. European Association of clinical pathologists. Churchill. London, 1947).

56. **STRUTHERS (R. R.).** — **Treatment and Prevention of Rheumatic Fever** (Canadian Medical Association Journal, t. LI, nov. 1944).

57. **STUART, HARRIS (C. H.).** — **Present conceptions of the Aetiology of Rheumatic Fever** (St-Bartholomew's Hospital Journal, 42, février 1935, pp. 107-111).

58. **SWIFT (H. F.).** — **Modern techniques fot studying hemolytic streptococci** (Bulletin of U. S. Army Medical Department, 4 octobre 1946, vol VI, n° 4, pp. 428-434).

59. **SWIFT (H. F.).** — **The relationship of streptococcal infections to Rheumatic Fever** (American Journal of Medicine New-York : 2, février 1947, pp. 168-189).

60. **SWIFT (H. F.).** — **Conferences on Therapy.** — **Traetment of Rheumatic Fever** (N.-Y. State Journ. Med., 1er mai 1942, 42 : pp. 895-903).

61. **SWIFT (H. F.).** — **Some phenomena connected with group A hemolytic streptococcal infections** (Reprint from Hilding Berglund Acta Med. Scand. ., suppl. 196, 1947, pp. 516-532).

62. **SWIFT (H. F.) and HODGE (B. E.).** — **Type specific anti M precipitins in rheumatic and non-rheumatic patients with hemolytic streptococcal infections** (Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine 8818 C, 1936, 34, pp. 849-854).

63. **SWIFT (H. F.), WILSON (A. T.), LANCEFIELD (R. C.).** — **Typing group A hemolytic streptococci by M precipitin reactions in capillary pipettes** (The Journal of Experimental Medicine, 1er août 1943, vol. LXXVIII, n° 2, pp. 127-133).

64. **TARAN (L. M.).** — **Treatment of Acute Rheumatic Fever and Acute Rheumatic Heart Desease** (Amer. Journ. of Medicine, mars 1947, 2 : 3).

65. **THOMAS (Caroline Bedel).** — **The prevention of Recurrences in rheumatic Subjets** (Journ. Amer. Med. Assoc., 21 octobre 1944, t. CXXVI, pp. 490-493).

66. **THOMSON (W. A. R.).** — **Observations on the Association of Haemolytic streptococcal infection with acute rheumatism** (British Med. Journal, 30 juin 1934, pp. 1162-69).

67. **THOMSON (S.)** et **INARES (J.)** — **Isolement des streptocoques hémolytiques dans les lésions cardiaques du rhumatisme articulaire aigu** (British Med. J., 30 novembre 1940, nº 4169, p. 773 an. in Off. Int. H. P., janv.-fév.-mars 1946, p. 105).

68. **WAAL (H. L. De)**. — **A studyon of the serological types of hemolytic streptococci in Relation and other infections due to these organismes** (The Journ. of Hyg., janvier 1941, vol. XLI, pp. 65-69).

69. **WATSON (R. F.)**. — **Sensitivity of variovs serological (Lancefield, group of streptococci to penicillin)** (Proceedings of Society for experimental biology and Med., 1944, 57, 65).

70. **WATSON (R. F.)**, **ROTHBARD (S.)**, **SWIFT (H. F.)**. — **The use of Penicillin in Rheumatic Fever** (Journ. Amer. Med. Assoc, 30 septembre 1944, t. CXXVI, pp. 274-281).

71. **WEIL (M. P.)**. — **Organisation générale de la prophylaxie et de la thérapeutique des maladies rhumatismales** (IIIe Congrès International du Rhumatisme) (Ed. Masson, Paris, 32, pp. 9-15).

72. **WEISSENBACH (R. J.)** et **FRANÇON (F.)**. — **Les rhumatismes, maladies sociales** (Doin, 1939, pp. 38-107).

73. **WHEELER (S. M.)** et **JONES (T. D.)**. — **Factors in control of spread of acute respiratory infections with reference to streptococcal illness and acute rheumatic Fever** (Am. Journ. Med. Sc., janvier 1945, 209; pp. 58-64).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 7

PREMIÈRE PARTIE

LE RHUMATISME ARTICULAIRE AIGU 9

ETIOLOGIE 15

Les théories anciennes 15

Les streptocoques 20

Classifications classiques 20

Classifications modernes 23

Les groupes sérologiques de Lancefield 25

Les types sérologiques de Griffith 29

Arguments de la Théorie streptococcique 33

L'angine prérhumatismale 33

Examen du liquide articulaire 44

Hémoculture 45

Tests immunologiques 47

Recherches à l'autopsie 48

Conception clinique 50

Conception épidémiologique 57

Conceptions étiopathogéniques 58

DEUXIÈME PARTIE

THÉRAPEUTIQUE 65

La sérothérapie antistreptococcique 66

La sulfamidothérapie 67

La pénicillothérapie 68

TROISIÈME PARTIE

PROPHYLAXIE 85

Prophylaxie collective 86

Contagion 86

Isolement 87

Désinfection 88

Déclaration obligatoire 88

Prophylaxie individuelle 90

Amygdalectomie 90

Vaccination 91

Séro-prévention 91

Sulfamido-prophylaxie 92

Pénicillo-prophylaxie 93

CONCLUSIONS 101

BIBLIOGRAPHIE 103

Toulouse — Imprimerie du Centre, 28, allées Jean-Jaurès